

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006444

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-092064  
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 9 2 0 6 4

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 0 9 2 0 6 4  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	P04-027
【提出日】	平成16年 3月26日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	C12N 15/10
【発明者】	
【住所又は居所】	和歌山県和歌山市三葛373-502
【氏名】	一ノ瀬 正和
【発明者】	
【住所又は居所】	宮城県仙台市青葉区通町2丁目8-20-601
【氏名】	小川 浩正
【発明者】	
【住所又は居所】	宮城県仙台市青葉区八幡2丁目4-17-101
【氏名】	戸蒔 雅文
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市松代3丁目12-1-601
【氏名】	宇野 裕美子
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市春日2丁目46-2-205
【氏名】	古澤 誠
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府堺市晴美台2丁44-9
【氏名】	松本 辰美
【特許出願人】	
【識別番号】	000002934
【氏名又は名称】	武田薬品工業株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100092783
【弁理士】	
【氏名又は名称】	小林 浩
【電話番号】	03-3273-2611
【選任した代理人】	
【識別番号】	100095360
【弁理士】	
【氏名又は名称】	片山 英二
【選任した代理人】	
【識別番号】	100093676
【弁理士】	
【氏名又は名称】	小林 純子
【選任した代理人】	
【識別番号】	100120134
【弁理士】	
【氏名又は名称】	大森 規雄
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	157061
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0213039



【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

【請求項 2】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

【請求項 3】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド。

【請求項 4】

請求項 3 記載のアンチセンスポリヌクレオチドを含有してなる医薬。

【請求項 5】

呼吸器疾患の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体。

【請求項 7】

請求項 6 記載の抗体を含有してなる医薬。

【請求項 8】

呼吸器疾患の予防・治療剤である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 9】

請求項 6 記載の抗体を含有してなる診断薬。

【請求項 1 0】

呼吸器疾患の診断薬である請求項 9 記載の診断薬。

【請求項 1 1】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬。

【請求項 1 2】

コレステロール酸化活性を調節する作用を有する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

【請求項 1 3】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

【請求項 1 4】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

【請求項 1 5】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

【請求項 1 6】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号

： 3 2、配列番号： 3 4、配列番号： 3 6、配列番号： 3 8、配列番号： 4 0、配列番号： 4 2、配列番号： 4 4、配列番号： 4 6、配列番号： 4 8、配列番号： 5 0、配列番号： 5 2、配列番号： 5 4、配列番号： 5 6、配列番号： 5 8、配列番号： 6 0または配列番号： 6 2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

【請求項 1 7】

哺乳動物に対し、配列番号： 2、配列番号： 4、配列番号： 6、配列番号： 8、配列番号： 1 0、配列番号： 1 2、配列番号： 1 4、配列番号： 1 6、配列番号： 1 8、配列番号： 2 0、配列番号： 2 2、配列番号： 2 4、配列番号： 2 6、配列番号： 2 8、配列番号： 3 0、配列番号： 3 2、配列番号： 3 4、配列番号： 3 6、配列番号： 3 8、配列番号： 4 0、配列番号： 4 2、配列番号： 4 4、配列番号： 4 6、配列番号： 4 8、配列番号： 5 0、配列番号： 5 2、配列番号： 5 4、配列番号： 5 6、配列番号： 5 8、配列番号： 6 0または配列番号： 6 2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

【請求項 1 8】

配列番号： 2、配列番号： 4、配列番号： 6、配列番号： 8、配列番号： 1 0、配列番号： 1 2、配列番号： 1 4、配列番号： 1 6、配列番号： 1 8、配列番号： 2 0、配列番号： 2 2、配列番号： 2 4、配列番号： 2 6、配列番号： 2 8、配列番号： 3 0、配列番号： 3 2、配列番号： 3 4、配列番号： 3 6、配列番号： 3 8、配列番号： 4 0、配列番号： 4 2、配列番号： 4 4、配列番号： 4 6、配列番号： 4 8、配列番号： 5 0、配列番号： 5 2、配列番号： 5 4、配列番号： 5 6、配列番号： 5 8、配列番号： 6 0または配列番号： 6 2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

【請求項 1 9】

呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号： 2、配列番号： 4、配列番号： 6、配列番号： 8、配列番号： 1 0、配列番号： 1 2、配列番号： 1 4、配列番号： 1 6、配列番号： 1 8、配列番号： 2 0、配列番号： 2 2、配列番号： 2 4、配列番号： 2 6、配列番号： 2 8、配列番号： 3 0、配列番号： 3 2、配列番号： 3 4、配列番号： 3 6、配列番号： 3 8、配列番号： 4 0、配列番号： 4 2、配列番号： 4 4、配列番号： 4 6、配列番号： 4 8、配列番号： 5 0、配列番号： 5 2、配列番号： 5 4、配列番号： 5 6、配列番号： 5 8、配列番号： 6 0または配列番号： 6 2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の使用。

【請求項 2 0】

配列番号： 6 4または配列番号： 6 6で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

【請求項 2 1】

配列番号： 6 4または配列番号： 6 6で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤。

【請求項 2 2】

配列番号： 6 4または配列番号： 6 6で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の抗体を含有してなる医薬。

【請求項 2 4】

呼吸器疾患の予防・治療剤である請求項 2 3 記載の医薬。

【請求項 2 5】

請求項 2 2 記載の抗体を含有してなる診断薬。

【請求項 2 6】

呼吸器疾患の診断薬である請求項 2 5 記載の診断薬。

【請求項 2 7】

配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬。

【請求項 2 8】

配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

【請求項 2 9】

配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

【請求項 3 0】

配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

【請求項 3 1】

配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット。

【請求項 3 2】

哺乳動物に対し、配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

【請求項 3 3】

配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法。

【請求項 3 4】

呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：6 4 または配列番号：6 6 で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の使用。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 呼吸器疾患の予防・治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、呼吸器疾患の予防・治療剤および診断薬、呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニングなどに関する。

【背景技術】

【0002】

慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、内因性喘息等は、喫煙世代の高齢化、平均寿命の延長等によってもなっており、今後、呼吸器疾患の中心的な病気になると考えられている。

喫煙は慢性閉塞性肺疾患の明確な病因になりえることが示されている。喫煙により閉塞性障害が進行し、タバコ本数に依存する。喫煙開始年齢が若年であるほど進行しやすい。また、喫煙と気管支腺の過形成との用量相関が確かめられている。

動物実験においても、タバコを吸入させることによって気腫性変化を起し得ることについては多くの報告がある。

慢性閉塞性肺疾患（以下、COPDと略称することもある）の病理学的変化は、中枢気道、末梢気道、肺実質の三領域で特有の異常が観察される。中枢気道病変は、杯細胞の過形成や粘液下腺における細胞の増生、肥大といった分泌組織の形態変化がみられる。炎症細胞に関しては、気道粘膜にマクロファージや活性化Tリンパ球の増加が示されている。細気管支領域の病変は、気道内腔の粘液塞栓や気道上皮での杯細胞異形成、気道壁における炎症細胞浸潤、平滑筋肥厚、線維化が観察される。いずれの変化も気道狭窄をもたらす。肺胞実質では、肺胞の破壊消失と気腔の拡大で定義された肺気腫病変が観察される。これらには、プロテアーゼ／アンチプロテアーゼのバランスの不均衡が関与すると考えられている。

cholesterol 25-hydroxylase (CH25H) (GenBank Accession NO. NM-003956)は、コレステロール酸化酵素の一種であり、コレステロールを25-ヒドロキシコレステロールに変換する活性を有する（非特許文献1 J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年）。その生成物である25-ヒドロキシコレステロールは、マクロファージにおいてインターロイキン $\beta$ を誘導することが知られている（Eur. J. Clin. Invest. 32巻、35-42頁、2002年）。

prostate differentiation factor (GDF15, PLAB) (GenBank Accession NO. AF003934)は、インターロイキン8の介する好中球浸潤作用を促進する効果を有する（J. Immunol. 171巻、2057-2065頁、2003年）。

Matrix Metalloproteinase 19 (MMP19) (GenBank Accession NO. U38321)は、タンパク質分解酵素活性を有する酵素である（J. Biol. Chem. 272巻、4281-4286頁、1997年）。

【非特許文献1】 J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

副作用の少ない優れた呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患など）の予防・治療剤および診断剤の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、慢性閉塞性肺疾患（COPD）併発肺がん患者の肺組織で、発現が顕著に増加または減少する遺伝子を見出し、この知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、

(1) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、

配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、  
配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、  
配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、  
配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、  
配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60 または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(1a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(1b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(1c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(2) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、  
配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、  
配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、  
配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、  
配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、  
配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60 または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(2a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(2b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(2c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(3) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、  
配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、  
配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、  
配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、  
配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、  
配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60 または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、

(3a) 配列番号：2、配列番号：4または配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、

(4) 上記(3)記載のアンチセンスポリヌクレオチドを含有してなる医薬、

- (4 a) 上記(3 a)記載のアンチセンスポリヌクレオチドを含有してなる医薬、
- (5) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(4)記載の医薬、
- (5 a) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(4 a)記載の医薬、
- (6) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体、
- (6 a) 配列番号：2、配列番号：4または配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩に対する抗体、
- (7) 上記(6)記載の抗体を含有してなる医薬、
- (7 a) 上記(6 a)記載の抗体を含有してなる医薬、
- (8) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(7)記載の医薬、
- (8 a) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(7 a)記載の医薬、
- (9) 上記(6)記載の抗体を含有してなる診断薬、
- (10) 呼吸器疾患の診断薬である上記(9)記載の診断薬、
- (11) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬、
- (12) コレステロール酸化活性を阻害する作用を有する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、
- (13) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、
- (13 a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、
- (13 b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、
- (13 c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、
- (13 d) 上記(13)～(13 c)記載のスクリーニング方法を用いて得られる呼吸



器疾患の予防・治療剤、

(14) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(14a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(14b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(14c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(14d) 上記(14)～(14c)記載のスクリーニング用キットを用いて得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(15) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(15a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(15b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(15c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(15d) 上記(15)～(15c)記載のスクリーニング方法を用いて得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(16) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、



(16a) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(16b) 配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(16c) 配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(16d) 上記(16)～(16c)記載のスクリーニング方法を用いて得られる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(17) 哺乳動物に対し、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

(18) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

(19) 呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を阻害する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物またはその塩の使用、

(20) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(21) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤、

(22) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドまたはその塩

に対する抗体、

(23) 上記(22)記載の抗体を含有してなる医薬、

(24) 呼吸器疾患の予防・治療剤である上記(23)記載の医薬、

(25) 上記(22)記載の抗体を含有してなる診断薬、

(26) 呼吸器疾患の診断薬である上記(25)記載の診断薬、

(27) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有してなる呼吸器疾患の診断薬、

(28) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(29) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(30) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを用いることを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法、

(31) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質またはその部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療剤のスクリーニング用キット、

(32) 哺乳動物に対し、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

(33) 配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進することを特徴とする呼吸器疾患の予防・治療方法、

(34) 呼吸器疾患の予防・治療剤を製造するための、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩の活性を促進する化合物またはその塩、または該タンパク質の遺伝子の発現を促進する化合物またはその塩の使用などに関する。

#### 【発明の効果】

#### 【0006】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質および該タンパク質をコードするポリヌクレオチドは、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（例、慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症慢性閉塞性肺疾患（例、慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの診断マーカー等として有用である。

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：

号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質、上記タンパク質をコードするポリヌクレオチド、上記タンパク質に対する抗体などを用いるスクリーニングにより得られる阻害剤、上記タンパク質の活性を阻害する中和抗体、上記ポリヌクレオチドに対するアンチセンスポリヌクレオチドなどは、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（例、慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。

配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質、該タンパク質をコードするポリヌクレオチド、上記タンパク質に対する抗体などを用いるスクリーニングにより得られる促進剤、上記タンパク質の活性を促進する抗体、上記タンパク質、上記ポリヌクレオチドなどは、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（例、慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質（以下、本発明のタンパク質または本発明で用いられるタンパク質と称することもある）は、ヒトや温血動物（例、モルモット、ラット、マウス、ニワトリ、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど）の細胞（例、肝細胞、脾細胞、神経細胞、グリア細胞、膵臓β細胞、骨髄細胞、メサングウム細胞、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、上皮細胞、杯細胞、内皮細胞、平滑筋細胞、繊維芽細胞、繊維細胞、筋細胞、脂肪細胞、免疫細胞（例、マクロファージ、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球）、巨核球、滑膜細胞、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、乳腺細胞、肝細胞もしくは間質細胞、またはこれらの細胞の前駆細胞、幹細胞もしくはガン細胞など）もしくはそれらの細胞が存在するあらゆる組織、例えば、脳、脳の各部位（例、嗅球、扁桃核、大脳基底核、海馬、視床、視床下部、大脳皮質、延髄、小脳）、脊髄、下垂体、胃、膵臓、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管（例、大腸、小腸）、血管、心臓、胸腺、脾臓、顎下腺、末梢血、前立腺、睾丸、卵巣、胎盤、子宮、骨、関節、骨格筋などに由来するタンパク質であってもよく、合成タンパク質であってもよい。

【0008】

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と実質的に同一

のアミノ酸配列としては、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらに好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

アミノ酸配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件（期待値=10；ギャップを許す；マトリクス=BL0SUM62；フィルタリング=OFF）にて計算することができる。

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質としては、例えば、前記の配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有し、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質と実質的に同質の活性を有するタンパク質などが好ましい。

#### 【0009】

例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質の場合の、実質的に同質の活性としては、コレステロール酸化活性などが挙げられる。

例えば、配列番号：4で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質の場合の、実質的に同質の活性としては、マクロファージにおけるインターロイキン8を介する好中球浸潤活性などが挙げられる。

例えば、配列番号：30で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質の場合の、実質的に同質の活性としては、タンパク質分解酵素活性などが挙げられる。

実質的に同質とは、それらの性質が性質的に（例、生理学的に、または薬理学的に）同質であることを示す。したがって、上記コレステロール酸化活性、好中球浸潤活性、タンパク質分解酵素活性などが同等（例、約0.01～100倍、好ましくは約0.1～10倍、より好ましくは0.5～2倍）であることが好ましいが、これらの活性の程度、タンパク質の分子量などの量的要素は異なってもよい。

コレステロール酸化活性の測定は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定することができる。

具体的には、本発明のタンパク質（好ましくは配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質）および標識されたコレステロール基質を反応させ、薄層クロマトグラフィーにより生成物と基質を分離後、生成物量（例、放射活性）を測定することにより、コレステロール酸化活性を測定する。標識されたコレステロール基質としては、放射性同位元素（例、 $[^{125}\text{I}]$ 、 $[^{131}\text{I}]$ 、 $[^3\text{H}]$ 、 $[^{14}\text{C}]$ など）で標識されたコレステロールなどが用いられる。放射活性の測定は、シンチレーションカウンターなどを使用する公知の方法に準じて行う。

好中球浸潤活性の測定は、自体公知の方法、例えば、J. Immunol. 171巻、2057-2065頁、2003年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定することができる。

本発明のタンパク質（好ましくは配列番号：4で表されるアミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質）およびインターロイキン8をトランスウェル（コーニング社製）の下部チャンバーに細胞培養用培地とともに入れ、上部チャンバーには好中球を添加し、内皮細胞層を通過し、上部チャンバーから下部チャンバーに浸潤する好中球数を測定することにより、好中球浸潤活性を測定する。

タンパク質分解酵素活性の測定は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 272巻、4281-4286頁、1997年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定することができる。

本発明のタンパク質（好ましくは配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質）および標識された基質ペプチドを反応させ、基質ペプチドの分解量（例、蛍光強度）を測定することにより、タンパク質分解活性を測定する。標識された基質ペプチドとしては、例えば、蛍光物質（例、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネートなど）で標識された基質ペプチド（例、Nma-Pro-Lys-Pro-Leu-Ala-Nva-Trp-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub>、Nma:N-methyl anthranilic acidなど）などが用いられる。蛍光強度の測定は、公知の方法、例えば蛍光測定装置などを使用する方法に準じて行う。

#### 【0010】

また、本発明で用いられるタンパク質としては、例えば、(i) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（例えば1～1000個程度、好ましくは1～300個程度、好ましくは1～100個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、(ii) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列に1または2個以上（例えば1～1000個程度、好ましくは1～300個程度、好ましくは1～100個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、(iii) 配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号

： 26、配列番号： 28、配列番号： 30、配列番号： 32、配列番号： 34、配列番号： 36、配列番号： 38、配列番号： 40、配列番号： 42、配列番号： 44、配列番号： 46、配列番号： 48、配列番号： 50、配列番号： 52、配列番号： 54、配列番号： 56、配列番号： 58、配列番号： 60、配列番号： 62、配列番号： 64または配列番号： 66で表されるアミノ酸配列に1または2個以上（例えば1～100個程度、好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が挿入されたアミノ酸配列、(iv) 配列番号： 2、配列番号： 4、配列番号： 6、配列番号： 8、配列番号： 10、配列番号： 12、配列番号： 14、配列番号： 16、配列番号： 18、配列番号： 20、配列番号： 22、配列番号： 24、配列番号： 26、配列番号： 28、配列番号： 30、配列番号： 32、配列番号： 34、配列番号： 36、配列番号： 38、配列番号： 40、配列番号： 42、配列番号： 44、配列番号： 46、配列番号： 48、配列番号： 50、配列番号： 52、配列番号： 54、配列番号： 56、配列番号： 58、配列番号： 60、配列番号： 62、配列番号： 64または配列番号： 66で表されるアミノ酸配列中の1または2個以上（例えば1～100個程度、好ましくは1～30個程度、好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または(v) それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有するタンパク質などのいわゆるムテインも含まれる。

上記のようにアミノ酸配列が挿入、欠失または置換されている場合、その挿入、欠失または置換の位置としては、とくに限定されない。

#### 【0011】

本明細書におけるタンパク質は、ペプチド標記の慣例に従って左端がN末端（アミノ末端）、右端がC末端（カルボキシル末端）である。本発明で用いられるタンパク質は、C末端がカルボキシル基（ $-COOH$ ）、カルボキシレート（ $-COO^-$ ）、アミド（ $-CONH_2$ ）またはエステル（ $-COOR$ ）の何れであってもよい。

ここでエステルにおけるRとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルなどの $C_{1-6}$ アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $C_{3-8}$ シクロアルキル基、例えば、フェニル、 $\alpha$ -ナフチルなどの $C_{6-12}$ アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル- $C_{1-2}$ アルキル基もしくは $\alpha$ -ナフチルメチルなどの $\alpha$ -ナフチル- $C_{1-2}$ アルキル基などの $C_{7-14}$ アラルキル基、ピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

本発明で用いられるタンパク質がC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明で用いられるタンパク質に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

さらに、本発明で用いられるタンパク質には、N末端のアミノ酸残基（例、メチオニン残基）のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチル基などの $C_{1-6}$ アルカノイルなどの $C_{1-6}$ アシル基など）で保護されているもの、生体内で切断されて生成するN末端のグルタミン残基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば $-OH$ 、 $-SH$ 、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチル基などの $C_{1-6}$ アルカノイル基などの $C_{1-6}$ アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖タンパク質などの複合タンパク質なども含まれる。

本発明で用いられるタンパク質の具体例としては、例えば、配列番号： 2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 4で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 6で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 8で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 10で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 12で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 14で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 16で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 18で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 20で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号： 2



2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：24で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：26で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：28で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：30で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：32で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：34で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：36で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：38で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：40で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：42で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：44で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：46で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：48で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：50で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：52で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：54で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：56で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：58で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：60で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：62で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質、配列番号：64で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質または配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などがあげられる。

#### 【0012】

本発明で用いられるタンパク質の部分ペプチドとしては、前記した本発明で用いられるタンパク質の部分ペプチドであって、好ましくは、前記した本発明で用いられるタンパク質と同様の性質を有するものであればいずれのものでもよい。

具体的には、配列番号：2で表されるアミノ酸配列において第1～272番目のアミノ酸配列を有するペプチド、配列番号：4で表されるアミノ酸配列において第1～308番目のアミノ酸配列を有するペプチドなどがあげられる。例えば、本発明で用いられるタンパク質の構成アミノ酸配列のうち少なくとも20個以上、好ましくは50個以上、さらに好ましくは70個以上、より好ましくは100個以上、最も好ましくは200個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが用いられる。

また、本発明で用いられる部分ペプチドは、そのアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数（1～5）個）のアミノ酸が挿入され、または、そのアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、より好ましくは数個、さらに好ましくは1～5個程度）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

#### 【0013】

また、本発明で用いられる部分ペプチドはC末端がカルボキシル基（ $-COOH$ ）、カルボキシレート（ $-COO^-$ ）、アミド（ $-CONH_2$ ）またはエステル（ $-COOR$ ）の何れであってもよい。

さらに、本発明で用いられる部分ペプチドには、前記した本発明で用いられるタンパク質と同様に、C末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有しているもの、N末端のアミノ酸残基（例、メチオニン残基）のアミノ基が保護基で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミン残基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

本発明で用いられる部分ペプチドは抗体作成のための抗原としても用いることができる。

本発明で用いられるタンパク質または部分ペプチドの塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸、有機酸）や塩基（例、アルカリ金属塩）などとの塩が用いられ、とり

わけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

本発明で用いられるタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩は、前述したヒトや温血動物の細胞または組織から自体公知のタンパク質の精製方法によって製造することもできるし、タンパク質をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。また、後述のペプチド合成法に準じて製造することもできる。

ヒトや哺乳動物の組織または細胞から製造する場合、ヒトや哺乳動物の組織または細胞をホモジナイズした後、酸などで抽出を行ない、該抽出液を逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせることにより精製単離することができる。

#### 【0014】

本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩、またはそのアミド体の合成には、通常市販のタンパク質合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては、例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチル樹脂、4-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂、PAM樹脂、4-ヒドロキシメチルメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-ヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-Fmocアミノエチル)フェノキシ樹脂などを挙げることができる。このような樹脂を用い、 $\alpha$ -アミノ基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とするタンパク質の配列通りに、自体公知の各種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂からタンパク質または部分ペプチドを切り出すと同時に各種保護基を除去し、さらに高希釈溶液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的のタンパク質もしくは部分ペプチドまたはそれらのアミド体を取得する。

上記した保護アミノ酸の縮合に関しては、タンパク質合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としては、DCC、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが用いられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤（例えば、HOBt、HOObt）とともに保護アミノ酸を直接樹脂に添加するかまたは、対称酸無水物またはHOBtエステルあるいはHOObtエステルとしてあらかじめ保護アミノ酸の活性化を行なった後に樹脂に添加することができる。

#### 【0015】

保護アミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、タンパク質縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度はタンパク質結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約-20℃～50℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常1.5～4倍過剰で用いられる。ニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行なうことなく縮合反応を繰り返すことにより十分な縮合を行なうことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて未反応アミノ酸をアセチル化することによって、後の反応に影響を与えないようにすることができる。

#### 【0016】



原料のアミノ基の保護基としては、例えば、Z、Boc、t-ベンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが用いられる。

カルボキシル基は、例えば、アルキルエステル化（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチルなどの直鎖状、分枝状もしくは環状アルキルエステル化）、アラキルエステル化（例えば、ベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル化）、フェナシルエステル化、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド化、t-ブトキシカルボニルヒドラジド化、トリチルヒドラジド化などによって保護することができる。

セリンの水酸基は、例えば、エステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えば、アセチル基などの低級（C<sub>1-6</sub>）アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭酸から誘導される基などが用いられる。また、エーテル化に適する基としては、例えば、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、t-ブチル基などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、Bzl、Cl<sub>2</sub>-Bzl、2-ニトロベンジル、Br-Z、t-ブチルなどが用いられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、例えば、Tos、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル、DNP、ベンジルオキシメチル、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが用いられる。

#### 【0017】

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば、対応する酸無水物、アジド、活性エステル（アルコール（例えば、ペンタクロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、HOBt）とのエステル）などが用いられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば、対応するリン酸アミドが用いられる。

保護基の除去（脱離）方法としては、例えば、Pd-黒あるいはPd-炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども用いられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に約-20℃～40℃の温度で行なわれるが、酸処理においては、例えば、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオールなどのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジチオール、1,4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム溶液、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

#### 【0018】

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護ならびに保護基、およびその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基または公知の手段から適宜選択しうる。

タンパク質または部分ペプチドのアミド体を得る別の方法としては、例えば、まず、カルボキシ末端アミノ酸の $\alpha$ -カルボキシル基をアミド化して保護した後、アミノ基側にペプチド（タンパク質）鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のN末端の $\alpha$ -アミノ基の保護基のみを除いたタンパク質または部分ペプチドとC末端のカルボキシル基の保護基のみを除去したタンパク質または部分ペプチドとを製造し、これらのタンパク質また

はペプチドを上記したような混合溶媒中で縮合させる。縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護タンパク質またはペプチドを精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗タンパク質またはペプチドを得ることができる。この粗タンパク質またはペプチドは既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望のタンパク質またはペプチドのアミド体を得ることができる。

タンパク質またはペプチドのエステル体を得るには、例えば、カルボキシ末端アミノ酸の $\alpha$ -カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、タンパク質またはペプチドのアミド体と同様にして、所望のタンパク質またはペプチドのエステル体を得ることができる。

#### 【0019】

本発明で用いられる部分ペプチドまたはそれらの塩は、自体公知のペプチドの合成法に従って、あるいは本発明で用いられるタンパク質を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、本発明で用いられる部分ペプチドを構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離としては、例えば、以下の(i)～(v)に記載された方法が挙げられる。

- (i) M. Bodanszky および M. A. Ondetti、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)
- (ii) Schroeder および Luebke、ザ・ペプチド (The Peptide), Academic Press, New York (1965年)
- (iii) 泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)
- (iv) 矢島治明 および 柿原俊平、生化学実験講座 1、タンパク質の化学IV、205、(1977年)
- (v) 矢島治明監修、続医薬品の開発、第14巻、ペプチド合成、広川書店

また、反応後は通常の前記した精製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明で用いられる部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られる部分ペプチドが遊離体である場合は、公知の方法あるいはそれに準じる方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法あるいはそれに準じる方法によって遊離体または他の塩に変換することができる。

#### 【0020】

本発明で用いられるタンパク質をコードするポリヌクレオチドとしては、前述した本発明で用いられるタンパク質をコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。好ましくはDNAである。DNAとしては、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、前記した細胞・組織由来のcDNA、前記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。

ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、前記した細胞・組織よりtotalRNAまたはmRNA画分を調製したものをを用いて直接 Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT-PCR法と略称する) によって増幅することもできる。

本発明で用いられるタンパク質をコードするDNAとしては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63 または配列番号：65 で表される塩基配列を含有するDNA、または、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列

番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイスロリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を含有し、前記した配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60、配列番号：62、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質と実質的に同質の性質を有するタンパク質をコードするDNAであれば何れのものでもよい。

#### 【0021】

配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイスロリンジェントな条件下でハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらに好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

塩基配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件(期待値=10; ギャップを許す; フィルタリング=0N; マッチスコア=1; ミスマッチスコア=-3)にて計算することができる。

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、Molecular Cloning 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイスロリンジェントな条件に従って行なうことができる。

ハイスロリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約19~40mM、好ましくは約19~20mMで、温度が約50~70℃、好ましくは約60~65℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約19mMで温度が約65℃の場合が最も好ましい。

より具体的には、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：1で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：4で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：3で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：6で表されるアミノ酸配列

[illegible]

するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：63で表される塩基配列を含有するDNAなどが、配列番号：66で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAとしては配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAなどがそれぞれ用いられる。

#### 【0022】

本発明で用いられる部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド（例、DNA）としては、前述した本発明で用いられる部分ペプチドをコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、前記した細胞・組織由来のcDNA、前記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。

本発明で用いられる部分ペプチドをコードするDNAとしては、例えば、(i) 配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの一部を含有するDNA、または、(ii) 配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を含有し、本発明のタンパク質と実質的に同質の活性を有するタンパク質をコードするDNAの一部を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列とハイブリダイズできるDNAは、前記と同意義を示す。

ハイブリダイゼーションの方法およびハイストリンジェントな条件は前記と同様のものが用いられる。

#### 【0023】

本発明で用いられるタンパク質、部分ペプチド（以下、これらをコードするDNAのクローニングおよび発現の説明においては、これらを単に本発明のタンパク質と略記する場合がある）を完全にコードするDNAのクローニングの手段としては、本発明のタンパク質をコードする塩基配列の一部を含有する合成DNAプライマーを用いてPCR法によって増幅するか、または適当なベクターに組み込んだDNAを本発明のタンパク質の一部あるいは全領域をコードするDNA断片もしくは合成DNAを用いて標識したもののハイブリダイゼーションによって選別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば、モレキュラー・クローニング（Molecular Cloning）2nd（J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989）に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。

DNAの塩基配列の変換は、PCR、公知のキット、例えば、Mutan<sup>TM</sup>-super Express Km（宝酒造（株））、Mutan<sup>TM</sup>-K（宝酒造（株））等を用いて、ODA-LA PCR法、Gapped duplex法、Kunkel法等の自体公知の方法あるいはそれらに準じる方法に従って行なうことができる。

クローン化されたタンパク質をコードするDNAは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができる。該DNAはその5'末端側に翻訳開始コドンとしてのATGを有し、また3'末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTAGを有していてもよい。これらの翻訳開始コドンや翻訳終止コドンは、適当な合成DNAアダプターを用いて付加することもできる。

本発明のタンパク質の発現ベクターは、例えば、（イ）本発明のタンパク質をコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、（ロ）該DNA断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

#### 【0024】

ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド（例、pBR322、pBR325、pUC12、pUC13）、枯草菌由来のプラスミド（例、pUB110、pTP5、pC194）、酵母由来プラスミド（例、pSH19、pSH15）、λファージなどのバクテリオファージ、レトロウィルス、ワクシニアウィルス、バキュロウィルスなどの動物ウィルスなどの他、pA1-11、pXT1、pRc/CMV、pRc/RSV、pcDNA1/Neoなどが用いられる。

本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。例えば、動物細胞を宿主として用いる場合は、SR $\alpha$ プロモーター、SV40プロモーター、LTRプロモーター、CMVプロモーター、HSV-TKプロモーターなどが挙げられる。

これらのうち、CMV（サイトメガロウィルス）プロモーター、SR $\alpha$ プロモーターなどを用いるのが好ましい。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、trpプロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、 $\lambda$ P<sub>L</sub>プロモーター、lppプロモーター、T7プロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、SPO1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ましい。

#### 【0025】

発現ベクターには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングシグナル、ポリA付加シグナル、選択マーカー、SV40複製オリジン（以下、SV40oriと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、dhfrと略称する場合がある）遺伝子（メソトレキセート（MTX）耐性）、アンピシリン耐性遺伝子（以下、Amp<sup>r</sup>と略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Neo<sup>r</sup>と略称する場合がある、G418耐性）等が挙げられる。特に、dhfr遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞を用いてdhfr遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、目的遺伝子をチミジンを含まない培地によっても選択できる。

また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、本発明のタンパク質のN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、PhoA・シグナル配列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、 $\alpha$ -アミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、宿主が酵母である場合は、MF $\alpha$ ・シグナル配列、SUC2・シグナル配列など、宿主が動物細胞である場合には、インシュリン・シグナル配列、 $\alpha$ -インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。

このようにして構築された本発明のタンパク質をコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

### 【0026】

宿主としては、例えば、エシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫細胞、昆虫、動物細胞などが用いられる。

エシェリヒア属菌の具体例としては、例えば、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*) K12・DH1〔*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 60巻, 160(1968)〕, JM103〔*Nucleic Acids Research*, 9巻, 309(1981)〕, JA221〔*Journal of Molecular Biology*, 120巻, 517(1978)〕, HB101〔*Journal of Molecular Biology*, 41巻, 459(1969)〕, C600〔*Genetics*, 39巻, 440(1954)〕などが用いられる。

バチルス属菌としては、例えば、バチルス・サブチルス (*Bacillus subtilis*) MI114〔*Gene*, 24巻, 255(1983)〕, 207-21〔*Journal of Biochemistry*, 95巻, 87(1984)〕などが用いられる。

酵母としては、例えば、サッカロマイセス セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) AH22, AH22R<sup>-</sup>, NA87-11A, DKD-5D, 20B-12、シゾサッカロマイセス ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*) NCYC1913, NCYC2036、ピキア パストリス (*Pichia pastoris*) KM71などが用いられる。

### 【0027】

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがAcNPVの場合は、夜盗蛾の幼虫由来株化細胞 (*Spodoptera frugiperda* cell; Sf細胞)、*Trichoplusia ni*の中腸由来のMG1細胞、*Trichoplusia ni*の卵由来のHigh Five<sup>TM</sup>細胞、*Mamestra brassicae*由来の細胞または*Estigmena acrea*由来の細胞などが用いられる。ウイルスがBmNPVの場合は、蚕由来株化細胞 (*Bombyx mori* N細胞; BmN細胞)などが用いられる。該Sf細胞としては、例えば、Sf9細胞 (ATCC CRL1711)、Sf21細胞 (以上、Vaughn, J.L.ら、*In Vivo*, 13, 213-217, (1977))などが用いられる。

昆虫としては、例えば、カイコの幼虫などが用いられる (前田ら、*Nature*, 315巻, 592(1985))。

動物細胞としては、例えば、サル細胞COS-7, Vero, チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO細胞と略記), dhfr遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO (dhfr<sup>-</sup>)細胞と略記), マウスL細胞, マウスAtT-20, マウスミエローマ細胞, マウスATDC5細胞, ラットGH3, ヒトFL細胞などが用いられる。

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えば、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69巻, 2110(1972)、*Gene*, 17巻, 107(1982)などに記載の方法に従って行なうことができる。

### 【0028】

バチルス属菌を形質転換するには、例えば、*Molecular & General Genetics*, 168巻, 111(1979)などに記載の方法に従って行なうことができる。

酵母を形質転換するには、例えば、*Methods in Enzymology*, 194巻, 182-187(1991)、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75巻, 1929(1978)などに記載の方法に従って行なうことができる。

昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えば、*Bio/Technology*, 6, 47-55(1988)などに記載の方法に従って行なうことができる。

動物細胞を形質転換するには、例えば、細胞工学別冊8 新細胞工学実験プロトコール・263-267(1995) (秀潤社発行)、*Virology*, 52巻, 456(1973)に記載の方法に従って行なうことができる。

このようにして、タンパク質をコードするDNAを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体を得ることができる。

宿主がエシェリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストリン、可溶性澱粉、ショ糖など、窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチープ・リカー、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ



抽出液などの無機または有機物質、無機物としては、例えば、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、成長促進因子などを添加してもよい。培地のpHは約5～8が望ましい。

#### 【0029】

エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えば、グルコース、カザミノ酸を含むM9培地〔Miller, Journal of Experiments in Molecular Genetics, 431-433, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972〕が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば、3β-インドリルアクリル酸のような薬剤を加えることができる。

宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約15～43℃で約3～24時間行ない、必要により、通気や攪拌を加えることもできる。

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約30～40℃で約6～24時間行ない、必要により通気や攪拌を加えることもできる。

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、バークホルダー（Burkholder）最小培地〔Bostian, K. L. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77巻, 4505（1980）〕や0.5%カザミノ酸を含有するSD培地〔Bitter, G.

A. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81巻, 5330（1984）〕が挙げられる。培地のpHは約5～8に調整するのが好ましい。培養は通常約20℃～35℃で約24～72時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

宿主が昆虫細胞または昆虫である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium（Grace, T.C.C., Nature）, 195, 788（1962））に非動化した10%ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のpHは約6.2～6.4に調整するのが好ましい。培養は通常約27℃で約3～5日間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、約5～20%の胎児牛血清を含むMEM培地〔Science, 122巻, 501（1952）〕, DMEM培地〔Virology, 8巻, 396（1959）〕, RPMI 1640培地〔The Journal of the American Medical Association 199巻, 519（1967）〕, 199培地〔Proceeding of the Society for the Biological Medicine, 73巻, 1（1950）〕などが用いられる。pHは約6～8であるのが好ましい。培養は通常約30～40℃で約15～60時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

以上のようにして、形質転換体の細胞内、細胞膜または細胞外に本発明のタンパク質を生成せしめることができる。

#### 【0030】

上記培養物から本発明のタンパク質を分離精製するには、例えば、下記の方法により行なうことができる。

本発明のタンパク質を培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過によりタンパク質の粗抽出液を得る方法などが適宜用いられる。緩衝液の中に尿素や塩酸グアニジンなどのタンパク質変性剤や、トリトンX-100<sup>TM</sup>などの界面活性剤が含まれていてもよい。培養液中にタンパク質が分泌される場合には、培養終了後、それ自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集める。

このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれるタンパク質の精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離・精製法としては、塩析や溶媒沈殿法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、およびSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的親和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法などの等電点の差を



利用する方法などが用いられる。

### 【0031】

かくして得られるタンパク質が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

なお、組換え体が産生するタンパク質を、精製前または精製後に適当なタンパク修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。タンパク修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

かくして生成する本発明のタンパク質の存在は、特異抗体を用いたエンザイムイムノアッセイやウエスタンブロッティングなどにより測定することができる。

### 【0032】

本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩に対する抗体は、本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体の何れであってもよい。

本発明で用いられるタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩（以下、抗体の説明においては、これらを単に本発明のタンパク質と略記する場合がある）に対する抗体は、本発明のタンパク質を抗原として用い、自体公知の抗体または抗血清の製造法に従って製造することができる。

〔モノクローナル抗体の作製〕

（a）モノクローナル抗体産生細胞の作製

本発明のタンパク質は、温血動物に対して投与により抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2～6週毎に1回ずつ、計2～10回程度行われる。用いられる温血動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモット、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギ、ニワトリが挙げられるが、マウスおよびラットが好ましく用いられる。

モノクローナル抗体産生細胞の作製に際しては、抗原で免疫された温血動物、例えばマウスから抗体価の認められた個体を選択し最終免疫の2～5日後に脾臓またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を同種または異種動物の骨髄腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを調製することができる。抗血清中の抗体価の測定は、例えば、後記の標識化タンパク質と抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識剤の活性を測定することにより行なうことができる。融合操作は既知の方法、例えば、ケーラーとミルスタインの方法〔ネイチャー（Nature）、256、495（1975）〕に従い実施することができる。融合促進剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）やセンダイウィルスなどが挙げられるが、好ましくはPEGが用いられる。

### 【0033】

骨髄腫細胞としては、例えば、NS-1、P3U1、SP2/0、AP-1などの温血動物の骨髄腫細胞が挙げられるが、P3U1が好ましく用いられる。用いられる抗体産生細胞（脾臓細胞）数と骨髄腫細胞数との好ましい比率は1：1～20：1程度であり、PEG（好ましくはPEG1000～PEG6000）が10～80％程度の濃度で添加され、20～40℃、好ましくは30～37℃で1～10分間インキュベートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

モノクローナル抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、タンパク質抗原を直接あるいは担体とともに吸着させた固相（例、マイクロプレート）にハイブリドーマ培養上清を添加し、次に放射性物質や酵素などで標識した抗免疫グロブリン抗体（細胞融合に用いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる）またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体またはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養上清を添加し、放射性物質や酵素などで標識したタンパク質を加え、固相に結合

したモノクローナル抗体を検出する方法などが挙げられる。

モノクローナル抗体の選別は、自体公知あるいはそれに準じる方法に従って行なうことができる。通常HAT（ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン）を添加した動物細胞用培地で行なうことができる。選別および育種用培地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培地を用いても良い。例えば、1～20%、好ましくは10～20%の牛胎児血清を含むRPMI 1640培地、1～10%の牛胎児血清を含むGIT培地（和光純薬工業（株））あるいはハイブリドーマ培養用無血清培地（SFM-101、日水製薬（株））などを用いることができる。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは約37℃である。培養時間は、通常5日～3週間、好ましくは1週間～2週間である。培養は、通常5%炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上清の抗体価は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。

#### 【0034】

##### （b）モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、自体公知の方法、例えば、免疫グロブリンの分離精製法（例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体（例、DEAE）による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合固相あるいはプロテインAあるいはプロテインGなどの活性吸着剤により抗体のみを採取し、結合を解離させて抗体を得る特異的精製法）に従って行なうことができる。

##### （ポリクローナル抗体の作製）

本発明のポリクローナル抗体は、それ自体公知あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。例えば、免疫抗原（タンパク質抗原）自体、あるいはそれとキャリアータンパク質との複合体をつくり、上記のモノクローナル抗体の製造法と同様に温血動物に免疫を行ない、該免疫動物から本発明のタンパク質に対する抗体含有物を採取して、抗体の分離精製を行なうことにより製造することができる。

温血動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアータンパク質との複合体に関し、キャリアータンパク質の種類およびキャリアーとハプテンとの混合比は、キャリアーに架橋させて免疫したハプテンに対して抗体が効率良くできれば、どのようなものをどのような比率で架橋させてもよいが、例えば、ウシ血清アルブミンやウシサイログロブリン、ヘモシアニン等を重量比でハプテン1に対し、約0.1～20、好ましくは約1～5の割合でカプルさせる方法が用いられる。

また、ハプテンとキャリアーのカプリングには、種々の縮合剤を用いることができるが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル、チオール基、ジチオピリジル基を含有する活性エステル試薬等が用いられる。

縮合生成物は、温血動物に対して、抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は、通常約2～6週毎に1回ずつ、計約3～10回程度行なわれる。

ポリクローナル抗体は、上記の方法で免疫された温血動物の血液、腹水など、好ましくは血液から採取することができる。

抗血清中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上記のモノクローナル抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。

#### 【0035】

本発明で用いられるタンパク質または部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド（例、DNA（以下、アンチセンスポリヌクレオチドの説明においては、これらのDNAを本発明のDNAと略記する場合がある））の塩基配列に相補的な、または実質的に相補的な塩基配列またはその一部を有するアンチセンスポリヌクレオチドとしては、本発明のDNAの塩基配列に相補的な、または実質的に相補的な塩基配列またはその一部を有し、該DNAの発現を抑制し得る作用を有するものであれば、いずれのアンチセンスポリヌクレオチドであってもよいが、アンチセンスDNAが好ましい。

本発明のDNAに実質的に相補的な塩基配列とは、例えば、本発明のDNAに相補的な塩基配列（すなわち、本発明のDNAの相補鎖）の全塩基配列あるいは部分塩基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列などが挙げられる。特に、本発明のDNAの相補鎖の全塩基配列うち、（イ）翻訳阻害を指向したアンチセンスポリヌクレオチドの場合は、本発明のタンパク質のN末端部位をコードする部分の塩基配列（例えば、開始コドン付近の塩基配列など）の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスポリヌクレオチドが、（ロ）RNase HによるRNA分解を指向するアンチセンスポリヌクレオチドの場合は、イントロンを含む本発明のDNAの全塩基配列の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスポリヌクレオチドがそれぞれ好適である。

具体的には、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの塩基配列に相補的な、もしくは実質的に相補的な塩基配列、またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、好ましくは例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの塩基配列に相補な塩基配列、またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチド、より好ましくは、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63または配列番号：65で表される塩基配列を含有するDNAの塩基配列に相補な塩基配列、またはその一部分を含有するアンチセンスポリヌクレオチドなどが挙げられる。

アンチセンスポリヌクレオチドは通常、10～40個程度、好ましくは15～30個程度の塩基から構成される。

ヌクレアーゼなどの加水分解酵素による分解を防ぐために、アンチセンスDNAを構成する各ヌクレオチドのりん酸残基（ホスフェート）は、例えば、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオネートなどの化学修飾りん酸残基に置換されていてもよい。また、各ヌクレオチドの糖（デオキシリボース）は、2'-O-メチル化などの化学修飾糖構造に置換されていてもよいし、塩基部分（ピリミジン、プリン）も化学修飾を受けたものであってもよく、配列番号：2で表される塩基配列を有するDNAにハイブリダイズするものであればいずれのものでもよい。これらのアンチセンスポリヌクレオチドは、公知のDNA合成装置などを用いて製造することができる。

【0036】

本発明に従えば、本発明のタンパク質遺伝子の複製または発現を阻害することのできる

アンチセンスポリヌクレオチドを、クローン化した、あるいは決定されたタンパク質をコードするDNAの塩基配列情報に基づき設計し、合成しうる。かかるヌクレオチド（核酸）は、本発明のタンパク質遺伝子のRNAとハイブリダイズすることができ、該RNAの合成または機能を阻害することができるか、あるいは本発明のタンパク質関連RNAとの相互作用を介して本発明のタンパク質遺伝子の発現を調節・制御することができる。本発明のタンパク質関連RNAの選択された配列に相補的なポリヌクレオチド、および本発明のタンパク質関連RNAと特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドは、生体内および生体外で本発明のタンパク質遺伝子の発現を調節・制御するのに有用であり、また病気などの治療または診断に有用である。用語「対応する」とは、遺伝子を含めたヌクレオチド、塩基配列または核酸の特定の配列に相同性を有するあるいは相補的であることを意味する。ヌクレオチド、塩基配列または核酸とペプチド（タンパク質）との間で「対応する」とは、ヌクレオチド（核酸）の配列またはその相補体から誘導される指令にあるペプチド（タンパク質）のアミノ酸を通常指している。タンパク質遺伝子の5'端ヘアピンループ、5'端6ーベースペア・リピート、5'端非翻訳領域、ポリペプチド翻訳開始コドン、タンパク質コード領域、ORF翻訳終止コドン、3'端非翻訳領域、3'端パ lindローム領域、および3'端ヘアピンループは好ましい対象領域として選択しうるが、タンパク質遺伝子内の如何なる領域も対象として選択しうる。

目的核酸と、対象領域の少なくとも一部に相補的なポリヌクレオチドとの関係は、対象物とハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドとの関係は、「アンチセンス」であるということができる。アンチセンスポリヌクレオチドは、2ーデオキシーDーリボースを含有しているポリヌクレオチド、Dーリボースを含有しているポリヌクレオチド、プリンまたはピリミジン塩基のNーグリコシドであるその他のタイプのポリヌクレオチド、あるいは非ヌクレオチド骨格を有するその他のポリマー（例えば、市販のタンパク質核酸および合成配列特異的な核酸ポリマー）または特殊な結合を含有するその他のポリマー（但し、該ポリマーはDNAやRNA中に見出されるような塩基のペアリングや塩基の付着を許容する配置をもつヌクレオチドを含有する）などが挙げられる。それらは、2本鎖DNA、1本鎖DNA、2本鎖RNA、1本鎖RNA、さらにDNA：RNAハイブリッドであることができ、さらに非修飾ポリヌクレオチド（または非修飾オリゴヌクレオチド）、さらには公知の修飾の付加されたもの、例えば当該分野で知られた標識のあるもの、キャップの付いたもの、メチル化されたもの、1個以上の天然のヌクレオチドを類縁物で置換したもの、分子内ヌクレオチド修飾のされたもの、例えば非荷電結合（例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホルアミデート、カルバメートなど）を持つもの、電荷を有する結合または硫黄含有結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）を持つもの、例えばタンパク質（ヌクレアーゼ、ヌクレアーゼ・インヒビター、トキシン、抗体、シグナルペプチド、ポリーLーリジンなど）や糖（例えば、モノサッカライドなど）などの側鎖基を有しているもの、インターカレント化合物（例えば、アクリジン、ソラレンなど）を持つもの、キレート化合物（例えば、金属、放射活性をもつ金属、ホウ素、酸化性の金属など）を含有するもの、アルキル化剤を含有するもの、修飾された結合を持つもの（例えば、 $\alpha$ アノマー型の核酸など）であってもよい。ここで「ヌクレオシド」、「ヌクレオチド」および「核酸」とは、プリンおよびピリミジン塩基を含有するのみでなく、修飾されたその他の複素環型塩基をもつようなものを含んでいて良い。こうした修飾物は、メチル化されたプリンおよびピリミジン、アシル化されたプリンおよびピリミジン、あるいはその他の複素環を含むものであってよい。修飾されたヌクレオチドおよび修飾されたヌクレオチドはまた糖部分が修飾されていてよく、例えば、1個以上の水酸基がハロゲンとか、脂肪族基などで置換されていたり、あるいはエーテル、アミンなどの官能基に変換されていてよい。

本発明のアンチセンスポリヌクレオチドは、RNA、DNA、あるいは修飾された核酸（RNA、DNA）である。修飾された核酸の具体例としては核酸の硫黄誘导体やチオホスフェート誘导体、そしてポリヌクレオシドアミドやオリゴヌクレオシドアミドの分解に抵抗性のものが挙げられるが、それに限定されるものではない。本発明のアンチセンス核

酸は次のような方針で好ましく設計されうる。すなわち、細胞内でのアンチセンス核酸をより安定なものにする、アンチセンス核酸の細胞透過性をより高める、目標とするセンス鎖に対する親和性をより大きなものにする、そしてもし毒性があるならアンチセンス核酸の毒性をより小さなものにする。

こうして修飾は当該分野で数多く知られており、例えば Pharm Tech Japan, Vol. 8, p. 247, 1992; Vol. 8, pp. 395, 1992; Antisense Research and Applications, CRC Press, 1993 などに開示がある。

本発明のアンチセンス核酸は、変化せしめられたり、修飾された糖、塩基、結合を含有していて良く、リポゾーム、ミクロスフェアのような特殊な形態で供与されたり、遺伝子治療により適用されたり、付加された形態で与えられることができる。こうして付加形態で用いられるものとしては、リン酸基骨格の電荷を中和するように働くポリリジンのようなポリカチオン体、細胞膜との相互作用を高めたり、核酸の取込みを増大せしめるような脂質（例えば、ホスホリピド、コレステロールなど）といった疎水性のものが挙げられる。付加するに好ましい脂質としては、コレステロールやその誘導体（例えば、コレステリルクロロホルメート、コール酸など）が挙げられる。こうしたものは、核酸の3'端あるいは5'端に付着させることができ、塩基、糖、分子内ヌクレオシド結合を介して付着させることができる。その他の基としては、核酸の3'端あるいは5'端に特異的に配置されたキャップ用の基で、エキソヌクレアーゼ、RNAseなどのヌクレアーゼによる分解を阻止するためのものが挙げられる。こうしたキャップ用の基としては、ポリエチレングリコール、テトラエチレングリコールなどのグリコールをはじめとした当該分野で知られた水酸基の保護基が挙げられるが、それに限定されるものではない。

アンチセンス核酸の阻害活性は、本発明の形質転換体、本発明の生体内や生体外の遺伝子発現系、あるいは本発明のタンパク質の生体内や生体外の翻訳系を用いて調べることができる。該核酸それ自体公知の各種の方法で細胞に適用できる。

#### 【0037】

以下に、本発明のタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩（以下、本発明のタンパク質と略記する場合がある）、本発明のタンパク質または部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド（例、DNA（以下、本発明のDNAと略記する場合がある））、本発明のタンパク質もしくは部分ペプチドまたはその塩に対する抗体（以下、本発明の抗体と略記する場合がある）、および本発明のDNAのアンチセンスポリヌクレオチド（以下、本発明のアンチセンスポリヌクレオチドと略記する場合がある）の用途を説明する。

以下、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8、配列番号：10、配列番号：12、配列番号：14、配列番号：16、配列番号：18、配列番号：20、配列番号：22、配列番号：24、配列番号：26、配列番号：28、配列番号：30、配列番号：32、配列番号：34、配列番号：36、配列番号：38、配列番号：40、配列番号：42、配列番号：44、配列番号：46、配列番号：48、配列番号：50、配列番号：52、配列番号：54、配列番号：56、配列番号：58、配列番号：60または配列番号：62で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を、本発明のタンパク質Aと略記することがある。

以下、配列番号：64または配列番号：66で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩を、本発明のタンパク質Bと略記することがある。

#### 【0038】

##### （1）疾病に対する医薬候補化合物のスクリーニング

本発明のタンパク質Aは、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が増加するので、本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明のタンパク質Aは、本発明のタンパク質Aの活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニングのための試薬として有用である。

(i) 本発明のタンパク質Aを産生する能力を有する細胞を培養した場合と、(ii) 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質Aを産生する能力を有する細胞を培養した場合の、本発明のタンパク質Aの活性をそれぞれ測定、比較し、本発明のタンパク質Aの活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩をスクリーニングする。

本発明のタンパク質Aを産生する能力を有する細胞としては、例えば、前述した本発明のタンパク質をコードするDNAを含有するベクターで形質転換された宿主（形質転換体）が用いられる。宿主としては、例えば、COS7細胞、CHO細胞、HEK293細胞などの動物細胞が好ましく用いられる。該スクリーニングには、例えば、前述の方法で培養することによって、本発明のタンパク質Aを細胞膜上または細胞内に発現させた形質転換体が好ましく用いられる。本発明のタンパク質Aを発現し得る細胞の培養方法は、前記した本発明の形質変換体の培養法と同様である。

試験化合物としては、例えばペプチド、タンパク質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などがあげられる。

例えば、上記(ii)の場合における、本発明のタンパク質Aの活性が上記(i)の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上減少させる試験化合物を本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物として、上記(ii)の場合における本発明のタンパク質Aの活性が上記(i)の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上増加させる試験化合物を、本発明のタンパク質Aの活性を促進する化合物として選択することができる。

#### 【0039】

本発明のタンパク質Aとして、例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩（本発明のタンパク質A1と略記する）を用いるスクリーニング方法を以下に述べる。

具体的には、(ia) 本発明のタンパク質A1（を産生する能力を有する細胞）のコレステロール酸化活性と、(iia) 試験化合物存在下の、本発明のタンパク質A1（を産生する能力を有する細胞）のコレステロール酸化活性を比較し、本発明のタンパク質A1の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニング方法が挙げられる。

コレステロール酸化活性は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 273巻、34316-34327頁、1998年に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定すればよい。

具体的には、(ib) 本発明のタンパク質A1および標識されたコレステロールを反応させた場合と、(iib) 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質A1および標識されたコレステロールを反応させた場合のコレステロール酸化活性をそれぞれ測定し、本発明のタンパク質A1の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩をスクリーニングする。本反応は適当な緩衝液中で行う。コレステロール酸化活性は、薄層クロマトグラフィーにより生成物と基質とを分離後、生成物量（例、放射活性）を測定することにより行う。放射活性の測定は、シンチレーションカウンターなどを使用する公知の方法に準じて行う。本発明のタンパク質A1は、例えば、配列番号：1であらわされる塩基配列を市販の動物細胞用発現ベクターに挿入し、動物細胞（例、COS細胞）に導入することにより、取得する。

上記の本発明のタンパク質A1は、本発明のタンパク質A1を産生する能力を有する細胞を培養することによって製造されたものなどが用いられる。例えば、配列番号：1で表される塩基配列を市販の動物細胞用発現ベクターに挿入し、動物細胞（例、COS細胞）に導入し、発現させる。

本発明のタンパク質Aとして、例えば、配列番号：30で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはその部分ペプチドまたはその塩（本発明のタンパク質A2と略記する）を用いるスクリーニング方法を以下に



述べる。

具体的には、(ic) 本発明のタンパク質A 2のタンパク質分解活性と、(iic) 試験化合物存在下の、本発明のタンパク質A 2のタンパク質分解活性を比較し、本発明のタンパク質A 2の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニング方法が挙げられる。

タンパク質分解酵素活性は、自体公知の方法、例えば、J. Biol. Chem. 272巻、4281-4286頁、1997に記載の方法またはそれに準じる方法に従って測定すればよい。

具体的には、(id) 本発明のタンパク質A 2および標識された基質ペプチドを反応させた場合と、(iid) 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質A 2および基質ペプチドを反応させた場合のタンパク質分解活性をそれぞれ測定し、本発明のタンパク質A 2の活性を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩をスクリーニングする。本反応は適当な緩衝液中で行う。基質ペプチドの分解量（例、蛍光強度）を測定することにより、タンパク質分解活性を測定する。標識された基質ペプチドとしては、例えば、蛍光物質（例、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネートなど）で標識された基質ペプチド（例、Nma-Pro-Lys-Pro-Leu-Ala-Nva-Trp-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub>、Nma:N-methyl anthranilic acidなど）などが用いられる。蛍光強度の測定は、公知の方法、例えば蛍光測定装置などを使用する方法に準じて行う。

上記の本発明のタンパク質A 2は、本発明のタンパク質A 2を産生する能力を有する細胞を培養することによって製造されたものなどが用いられる。例えば、配列番号：29で表される塩基配列を市販の原核細胞用発現ベクターに挿入し、原核細胞（例、大腸菌）に導入、発現後、リフォールディングすることにより、活性を有したタンパク質として得る。

#### 【0040】

本発明のタンパク質Bは慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が減少するので、本発明のタンパク質Bの活性を促進する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明のタンパク質Bは、本発明のタンパク質Bの活性を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩のスクリーニングのための試薬として有用である。

(i') 本発明のタンパク質Bを産生する能力を有する細胞を培養した場合と、(ii') 試験化合物の存在下、本発明のタンパク質Bを産生する能力を有する細胞を培養した場合の、本発明のタンパク質Bの活性をそれぞれ測定、比較し、本発明のタンパク質Bの活性を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩をスクリーニングする。

本発明のタンパク質Bを産生する能力を有する細胞としては、例えば、前述した本発明のタンパク質をコードするDNAを含有するベクターで形質転換された宿主（形質転換体）が用いられる。宿主としては、例えば、COS7細胞、CHO細胞、HEK293細胞などの動物細胞が好ましく用いられる。該スクリーニングには、例えば、前述の方法で培養することによって、本発明のタンパク質Bを細胞膜上または細胞内に発現させた形質転換体が好ましく用いられる。本発明のタンパク質Bを発現し得る細胞の培養方法は、前記した本発明の形質変換体の培養法と同様である。

試験化合物としては、例えばペプチド、タンパク質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などがあげられる。

例えば、上記(ii')の場合における本発明のタンパク質Bの活性が上記(i')の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上増加させる試験化合物を、本発明のタンパク質Bの活性を促進する化合物として、上記(ii')の場合における、本発明のタンパク質Bの活性が上記(i')の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上減少させる試験化合物を本発明のタンパク質Bの活性を阻害する化合物として選択することができる。

#### 【0041】

本発明のタンパク質Aをコードする遺伝子は、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が増加するので、本発明のタンパク質Aをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明のタンパク質Bをコードする遺伝子は、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が減少するので、本発明のタンパク質Bをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩は、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

したがって、本発明のポリヌクレオチド（例、DNA）は、

（a）本発明のタンパク質Aをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは阻害）する化合物またはその塩のスクリーニング、または

（b）本発明のタンパク質Bをコードする遺伝子の発現を調節（好ましくは促進）する化合物またはその塩のスクリーニングのための試薬として有用である。

スクリーニング方法としては、（iii）本発明のタンパク質を産生する能力を有する細胞を培養した場合と、（iv）試験化合物の存在下、本発明で用いられるタンパク質を産生する能力を有する細胞を培養した場合の、上記遺伝子の発現量（例、本発明のタンパク質量または前記タンパク質をコードするmRNA量）をそれぞれ測定、比較する方法が挙げられる。

試験化合物および本発明のタンパク質を産生する能力を有する細胞としては、上記と同様のものが挙げられる。

タンパク質量の測定は、公知の方法、例えば、本発明のタンパク質を認識する抗体を用いて、細胞抽出液中などに存在する前記タンパク質を、ウェスタン解析、ELISA法などの方法またはそれに準じる方法に従い測定することができる。

mRNA量の測定は、公知の方法、例えば、プローブとして配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63もしくは配列番号：65またはその一部分を含有する核酸を用いるノーザンハイブリダイゼーション、あるいはプライマーとして配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63もしくは配列番号：65またはその一部分を含有する核酸を用いるノーザンハイブリダイゼーション、あるいはプライマーとして配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7、配列番号：9、配列番号：11、配列番号：13、配列番号：15、配列番号：17、配列番号：19、配列番号：21、配列番号：23、配列番号：25、配列番号：27、配列番号：29、配列番号：31、配列番号：33、配列番号：35、配列番号：37、配列番号：39、配列番号：41、配列番号：43、配列番号：45、配列番号：47、配列番号：49、配列番号：51、配列番号：53、配列番号：55、配列番号：57、配列番号：59、配列番号：61、配列番号：63もしくは配列番号：65またはその一部分を含有する核酸



を用いるPCR法またはそれに準じる方法に従い測定することができる。

例えば、上記(iv)の場合における遺伝子発現量を、上記(iii)の場合に比べて、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上上昇させる試験化合物を、本発明のタンパク質をコードする遺伝子の発現を促進する化合物として、約20%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは約50%以上阻害する試験化合物を、本発明のタンパク質をコードする遺伝子の発現を抑制する化合物として選択することができる。

#### 【0042】

本発明のスクリーニング用キットは、本発明で用いられるタンパク質、本発明で用いられるタンパク質を産生する能力を有する細胞、前記タンパク質をコードするポリヌクレオチド等を含有するものである。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、上記した試験化合物、例えば、ペプチド、タンパク質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿などから選ばれた化合物またはその塩であり、本発明のタンパク質の活性(例、スカベンジャーレセプター活性など)を調節する化合物またはその塩である。

該化合物の塩としては、前記した本発明のタンパク質の塩と同様のものが用いられる。

本発明のタンパク質Aの活性を調節(好ましくは阻害)する化合物またはその塩、本発明のタンパク質Aをコードする遺伝子の発現を調節(好ましくは阻害)する化合物またはその塩、本発明のタンパク質Bの活性を調節(好ましくは促進)する化合物またはその塩、本発明のタンパク質Bをコードする遺伝子の発現を調節(好ましくは促進)する化合物またはその塩は、それぞれ、低毒性で、例えば呼吸器疾患(例、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など)などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩を上述の予防・治療剤として使用する場合、常套手段に従って製剤化することができる。

#### 【0043】

例えば、経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。例えば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぶん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどが用いられる。

非経口投与のための組成物としては、例えば、注射剤、坐剤などが用いられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤、関節内注射剤などの剤形を包含する。かかる注射剤は、自体公知の方法に従って、例えば、上記抗体またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製する。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール(例、エタノール)、ポリアルコール(例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン界面活性剤(例、ポリソルベート80、HCO-50(polyoxyethylene(50mol) adduct of hydrogenated castor oil))などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は、通常、適当なアンプルに充填される。直腸投与に用いられる坐剤は、上記抗体またはその塩を通常坐薬用基剤に混合することによって調製される。

#### 【0044】

上記の経口用または非経口用医薬組成物は、活性成分の投与量に適合するような投薬単位の剤形に調製されることが好都合である。かかる投薬単位の剤形としては、錠剤、丸剤

、カプセル剤、注射剤（アンプル）、坐剤などが例示され、それぞれの投薬単位剤形当たり通常5～500mg、とりわけ注射剤では5～100mg、その他の剤形では10～250mgの上記化合物が含有されていることが好ましい。

なお前記した各組成物は、上記化合物との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有してもよい。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは温血動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、トリ、ネコ、イヌ、サル、チンパンジーなど）に対して経口的にまたは非経口的に投与することができる。

上記化合物またはその塩の投与量は、その作用、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物またはその塩を経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）において、一日につき該化合物またはその塩を約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mg投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物またはその塩の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のタンパク質Aの活性を阻害する化合物またはその塩を注射剤の形で通常成人（体重60kgとして）に投与する場合、一日につき該化合物またはその塩を約0.01～30mg、好ましくは約0.1～20mg、より好ましくは約0.1～10mgを静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。

#### 【0045】

（2）本発明のタンパク質、その部分ペプチドまたはその塩の定量

本発明のタンパク質に対する抗体（以下、本発明の抗体と略記する場合がある）は、本発明のタンパク質を特異的に認識することができるので、被検液中の本発明のタンパク質の定量、特にサンドイッチ免疫測定法による定量などに使用することができる。

すなわち、本発明は、

（i）本発明の抗体と、被検液および標識化された本発明のタンパク質とを競合的に反応させ、該抗体に結合した標識化された本発明のタンパク質の割合を測定することの特徴とする被検液中の本発明のタンパク質の定量法、および

（ii）被検液と担体上に不溶化した本発明の抗体および標識化された本発明の別の抗体とを同時あるいは連続的に反応させたのち、不溶化担体上の標識剤の活性を測定することの特徴とする被検液中の本発明のタンパク質の定量法を提供する。

上記（ii）の定量法においては、一方の抗体が本発明のタンパク質のN端部を認識する抗体で、他方の抗体が本発明のタンパク質のC端部に反応する抗体であることが望ましい。

#### 【0046】

また、本発明のタンパク質に対するモノクローナル抗体（以下、本発明のモノクローナル抗体と称する場合がある）を用いて本発明のタンパク質の定量を行なえるほか、組織染色等による検出を行なうこともできる。これらの目的には、抗体分子そのものを用いてもよく、また、抗体分子のF(ab')<sub>2</sub>、Fab'、またはFab画分を用いてもよい。

本発明の抗体を用いる本発明のタンパク質の定量法は、特に制限されるべきものではなく、被測定液中の抗原量（例、タンパク質量）に対応した抗体、抗原もしくは抗体－抗原複合体の量を化学的または物理的手段により検出し、これを既知量の抗原を含む標準液を用いて作製した標準曲線より算出する測定法であれば、いずれの測定法を用いてもよい。例えば、ネフロメトリー、競合法、イムノメトリック法およびサンドイッチ法が好適に用いられるが、感度、特異性の点で、後述するサンドイッチ法を用いるのが特に好ましい。

標識物質を用いる測定法に用いられる標識剤としては、例えば、放射性同位元素、酵素、蛍光物質、発光物質などが用いられる。放射性同位元素としては、例えば、〔<sup>125</sup>I〕、〔<sup>131</sup>I〕、〔<sup>3</sup>H〕、〔<sup>14</sup>C〕などが用いられる。上記酵素としては、安定で比活性の大きなものが好ましく、例えば、β－ガラクトシダーゼ、β－グルコシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、パーオキシダーゼ、リンゴ酸脱水素酵素などが用いられる。蛍光物質としては、例えば、フルオレスカミン、フルオレッセンイソチオシアネートなどが用いられる。

。発光物質としては、例えば、ルミノール、ルミノール誘導体、ルシフェリン、ルシゲニンなどが用いられる。さらに、抗体あるいは抗原と標識剤との結合にビオチン-アビジン系を用いることもできる。

#### 【0047】

抗原あるいは抗体の不溶化に当っては、物理吸着を用いてもよく、また通常タンパク質あるいは酵素等を不溶化、固定化するのに用いられる化学結合を用いる方法でもよい。担体としては、アガロース、デキストラン、セルロースなどの不溶性多糖類、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、シリコン等の合成樹脂、あるいはガラス等が挙げられる。

サンドイッチ法においては不溶化した本発明のモノクローナル抗体に被検液を反応させ（1次反応）、さらに標識化した別の本発明のモノクローナル抗体を反応させ（2次反応）たのち、不溶化担体上の標識剤の活性を測定することにより被検液中の本発明のタンパク質量を定量することができる。1次反応と2次反応は逆の順序に行っても、また、同時に行なってもよいし時間をずらして行なってもよい。標識化剤および不溶化の方法は前記のそれらに準じることができる。また、サンドイッチ法による免疫測定法において、固相抗体あるいは標識用抗体に用いられる抗体は必ずしも1種類である必要はなく、測定感度を向上させる等の目的で2種類以上の抗体の混合物を用いてもよい。

本発明のサンドイッチ法による本発明のタンパク質の測定法においては、1次反応と2次反応に用いられる本発明のモノクローナル抗体は、本発明のタンパク質の結合する部位が相異なる抗体が好ましく用いられる。すなわち、1次反応および2次反応に用いられる抗体は、例えば、2次反応で用いられる抗体が、本発明のタンパク質のC端部を認識する場合、1次反応で用いられる抗体は、好ましくはC端部以外、例えばN端部を認識する抗体が用いられる。

#### 【0048】

本発明のモノクローナル抗体をサンドイッチ法以外の測定システム、例えば、競合法、イムノメトリック法あるいはネフロメトリーなどに用いることができる。

競合法では、被検液中の抗原と標識抗原とを抗体に対して競合的に反応させたのち、未反応の標識抗原(F)と、抗体と結合した標識抗原(B)とを分離し(B/F分離)、B、Fいずれかの標識量を測定し、被検液中の抗原量を定量する。本反応法には、抗体として可溶性抗体を用い、B/F分離をポリエチレングリコール、前記抗体に対する第2抗体などを用いる液相法、および、第1抗体として固相化抗体を用いるか、あるいは、第1抗体は可溶性のものをを用い第2抗体として固相化抗体を用いる固相化法とが用いられる。

イムノメトリック法では、被検液中の抗原と固相化抗原とを一定量の標識化抗体に対して競合反応させた後固相と液相を分離するか、あるいは、被検液中の抗原と過剰量の標識化抗体とを反応させ、次に固相化抗原を加え未反応の標識化抗体を固相に結合させたのち、固相と液相を分離する。次に、いずれかの相の標識量を測定し被検液中の抗原量を定量する。

また、ネフロメトリーでは、ゲル内あるいは溶液中で抗原抗体反応の結果生じた不溶性の沈降物の量を測定する。被検液中の抗原量が僅かであり、少量の沈降物しか得られない場合にもレーザーの散乱を利用するレーザーネフロメトリーなどが好適に用いられる。

#### 【0049】

これら個々の免疫学的測定法を本発明の定量方法に適用するにあたっては、特別の条件、操作等の設定は必要とされない。それぞれの方法における通常の方法、操作法に当業者の通常の技術的配慮を加えて本発明のタンパク質の測定系を構築すればよい。これらの一般的な技術手段の詳細については、総説、成書などを参照することができる。

例えば、入江 寛編「ラジオイムノアッセイ」（講談社、昭和49年発行）、入江 寛編「続ラジオイムノアッセイ」（講談社、昭和54年発行）、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」（医学書院、昭和53年発行）、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」（第2版）（医学書院、昭和57年発行）、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」（第3版）（医学書院、昭和62年発行）、「Methods in ENZYMOLOGY」

Vol. 70(Immunochemical Techniques(Part A))、同書 Vol. 73(Immunochemical Techniq

ues (Part B))、同書 Vol. 74 (Immunochemical Techniques (Part C))、同書 Vol. 84 (Immunochemical Techniques (Part D: Selected Immunoassays))、同書 Vol. 92 (Immunochemical Techniques (Part E: Monoclonal Antibodies and General Immunoassay Methods))、同書 Vol. 121 (Immunochemical Techniques (Part I: Hybridoma Technology and Monoclonal Antibodies)) (以上、アカデミックプレス社発行)などを参照することができる。

以上のようにして、本発明の抗体を用いることによって、本発明のタンパク質を感度良く定量することができる。

さらには、本発明の抗体を用いて本発明のタンパク質の濃度を定量することによって、本発明のタンパク質の濃度の増加または減少が検出された場合、例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などである、または将来罹患する可能性が高いと診断することができる。

また、本発明の抗体は、体液や組織などの被検体中に存在する本発明のタンパク質を検出するために使用することができる。また、本発明のタンパク質を精製するために使用する抗体カラムの作製、精製時の各分画中の本発明のタンパク質の検出、被検細胞内における本発明のタンパク質の挙動の分析などのために使用することができる。

### 【0050】

#### （3）遺伝子診断薬

本発明のDNAは、例えば、プローブとして使用することにより、ヒトまたは温血動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、トリ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サル、チンパンジーなど）における本発明のタンパク質またはその部分ペプチドをコードするDNAまたはmRNAの異常（遺伝子異常）を検出することができるので、例えば、該DNAまたはmRNAの損傷、突然変異あるいは発現低下や、該DNAまたはmRNAの増加あるいは発現過多などの遺伝子診断薬として有用である。

本発明のDNAを用いる上記の遺伝子診断は、例えば、自体公知のノーザンハイブリダイゼーションやPCR-SSCP法（Genomics, 第5巻, 874～879頁（1989年）、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 第86巻, 2766～2770頁（1989年））などにより実施することができる。

例えば、ノーザンハイブリダイゼーションにより発現過多または減少が検出された場合やPCR-SSCP法によりDNAの突然変異が検出された場合は、例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などである可能性が高いと診断することができる。

### 【0051】

#### （4）アンチセンスポリヌクレオチドを含有する医薬

本発明の蛋白質Aをコードするポリヌクレオチド（例、DNA）に相補的に結合し、該DNAの発現を抑制することができる本発明のアンチセンスポリヌクレオチドは低毒性であり、生体内における本発明のタンパク質Aまたは該タンパク質をコードするDNAの機能を抑制することができるので、例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

上記アンチセンスポリヌクレオチドを上記の予防・治療剤として使用する場合、自体公知の方法に従って製剤化し、投与することができる。

また、例えば、前記のアンチセンスポリヌクレオチドを単独あるいはレトロウィルスベクター、アデノウィルスベクター、アデノウィルスアソシエーテッドウィルスベクターなどの適当なベクターに挿入した後、常套手段に従って、ヒトまたは哺乳動物（例、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して経口的または非経口的に投与することができる。該アンチセンスポリヌクレオチドは、そのままで、あるいは摂取促進のために補助剤などの生理学的に認められる担体とともに製剤化し、遺伝子銃やハ

イドロゲルカテーテルのようなカテーテルによって投与できる。あるいは、エアロゾル化して吸入剤として気管内に局所投与することもできる。

さらに、体内動態の改良、半減期の長期化、細胞内取り込み効率の改善を目的に、前記のアンチセンスポリヌクレオチドを単独またはリボゾームなどの担体とともに製剤（注射剤）化し、静脈、皮下、気道、肺病変部等に投与してもよい。

該アンチセンスポリヌクレオチドの投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のアンチセンスポリヌクレオチドを投与する場合、一般的に成人（体重60kg）においては、一日につき該アンチセンスポリヌクレオチドを約0.1～100mg投与する。

上記アンチセンスポリヌクレオチドと同様に、本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部を含有する二重鎖RNA、本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部を含有するリボザイムなども、上記タンパク質をコードする遺伝子の発現を抑制することができるので、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

二重鎖RNAは、公知の方法（例、Nature, 411巻, 494頁, 2001年）に準じて、本発明のポリヌクレオチドの配列を基に設計して製造することができる。

リボザイムは、公知の方法（例、TRENDS in Molecular Medicine, 7巻, 221頁, 2001年）に準じて、本発明のポリヌクレオチドの配列を基に設計して製造することができる。例えば、本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部に公知のリボザイムを連結することによって製造することができる。本発明のタンパク質AをコードするRNAの一部としては、公知のリボザイムによって切断され得る本発明のRNA上の切断部位に近接した部分（RNA断片）が挙げられる。

上記の二重鎖RNAまたはリボザイムを上記予防・治療剤として使用する場合、アンチセンスポリヌクレオチドと同様にして製剤化し、投与することができる。

## 【0052】

### （5）本発明の抗体を含有する医薬

本発明の抗体は、例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

本発明の抗体は、それ自体または適当な医薬組成物として投与することができる。上記投与に用いられる医薬組成物は、上記抗体またはその塩と薬理学的に許容され得る担体、希釈剤もしくは賦形剤とを含むものである。かかる組成物は、経口または非経口投与に適する剤形として提供される。

すなわち、例えば、経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。例えば、錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぶん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどが用いられる。

非経口投与のための組成物としては、例えば、注射剤、坐剤などが用いられ、注射剤は静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などの剤形を包含する。かかる注射剤は、公知の方法に従って、例えば、上記抗体またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製する。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン界面活性剤（

例、ポリソルベート 80、HCO-50 (polyoxyethylene(50mol) adduct of hydrogenated castor oil) )などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は、通常、適当なアンプルに充填される。直腸投与に用いられる坐剤は、上記抗体またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合することによって調製される。

上記の経口用または非経口用医薬組成物は、活性成分の投与量に適合するような投薬単位の剤形に調製されることが好都合である。かかる投薬単位の剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤（アンプル）、坐剤などが例示され、それぞれの投薬単位剤形当たり通常5～500mg、とりわけ注射剤では5～100mg、その他の剤形では10～250mgの上記抗体が含有されていることが好ましい。

なお前記した各組成物は、上記抗体との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有してもよい。

本発明の抗体を含有する上記疾患の予防・治療剤は低毒性であり、そのまま液剤として、または適当な剤型の医薬組成物として、ヒトまたは哺乳動物（例、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して経口的または非経口的（例、静脈投与）に投与することができる。投与量は、投与対象、対象疾患、症状、投与ルートなどによっても異なるが、例えば、成人の肺気腫の治療・予防のために使用する場合には、本発明の抗体を1回量として、通常0.01～20mg/kg体重程度、好ましくは0.1～10mg/kg体重程度、さらに好ましくは0.1～5mg/kg体重程度を、1日1～5回程度、好ましくは1日1～3回程度、注射剤として投与するのが好都合である。他の非経口投与および経口投与の場合もこれに準ずる量を投与することができる。症状が特に重い場合には、その症状に応じて増量してもよい。

また、本発明の抗体は、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの診断薬としても有用である。

#### 【0053】

##### （6）本発明のタンパク質が関与する疾患の予防・治療剤

本発明のタンパク質Bは、慢性閉塞性肺疾患の進展に伴い、肺で発現が減少する。本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドに異常があったり、欠損している場合には、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などとなる可能性が高い。従って、本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドは、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。

本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドは、例えば、生体内において本発明のタンパク質Bまたはそれをコードするポリヌクレオチドが減少あるいは欠損している患者がいる場合に、（イ）上記ポリヌクレオチドを該患者に投与し、生体内で本発明のタンパク質Bを発現させることによって、（ロ）細胞に上記ポリヌクレオチドを挿入し、本発明のタンパク質Bを発現させた後に、該細胞を患者に移植することによって、または（ハ）本発明のタンパク質Bを該患者に投与することなどによって、該患者における本発明のタンパク質Bの役割を十分に、あるいは正常に発揮させることができる。

上記ポリヌクレオチド（例、DNA）を上記の予防・治療剤として使用する場合は、該DNAを単独あるいはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルスアソシエートウイルスベクターなどの適当なベクターに挿入した後、常套手段に従って、ヒトまたは温血動物に投与することができる。本発明のDNAは、そのままで、あるいは摂取促進のための補助剤などの生理学的に認められる担体とともに製剤化し、遺伝子銃やハイドロゲルカテーテルのようなカテーテルによって投与できる。

本発明のタンパク質Bを上記の予防・治療剤として使用する場合は、少なくとも90%



、好ましくは95%以上、より好ましくは98%以上、さらに好ましくは99%以上に精製されたものを使用するのが好ましい。

本発明のタンパク質Bは、例えば、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液剤などの注射剤の形で非経口的（好ましくは皮下投与）に使用できる。例えば、本発明のタンパク質Bを、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。

上記ポリペプチド（例、DNA）が挿入されたベクターも上記と同様に製剤化され、通常、非経口的に使用される。

このようにして得られる製剤は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは温血動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、トリ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サル、など）に対して投与することができる。

本発明のタンパク質Bの投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、肺気腫の治療の目的で本発明のタンパク質Bを非経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）においては、一日につき該タンパク質Bを約0.1~100mg、好ましくは約1.0~50mg、より好ましくは約1.0~20mg投与する。他の動物の場合も、体重60kg当りに換算した量を投与することができる。

#### 【0054】

（7）本発明の「コレステロール酸化活性を調節する作用を有する化合物またはその塩を含有してなる呼吸器疾患の予防・治療剤」について

「コレステロール酸化活性を調節する作用を有する化合物」は、コレステロール酸化活性を調節する作用を有する化合物であればいかなるものでもよく、例えば、呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

該予防・治療剤は、上記と同様にして製造される。

#### 【0055】

（8）DNA転移動物

本発明は、外来性の本発明のタンパク質をコードするDNA（以下、本発明の外来性DNAと略記する）またはその変異DNA（本発明の外来性変異DNAと略記する場合がある）を有する非ヒト哺乳動物を提供する。

すなわち、本発明は、

- 1）本発明の外来性DNAまたはその変異DNAを有する非ヒト哺乳動物、
- 2）非ヒト哺乳動物がゲッ歯動物である第1）記載の動物、
- 3）ゲッ歯動物がマウスまたはラットである第2）記載の動物、および
- 4）本発明の外来性DNAまたはその変異DNAを含有し、哺乳動物において発現しうる組換えベクターを提供するものである。

本発明の外来性DNAまたはその変異DNAを有する非ヒト哺乳動物（以下、本発明のDNA転移動物と略記する）は、未受精卵、受精卵、精子およびその始原細胞を含む胚芽細胞などに対して、好ましくは、非ヒト哺乳動物の発生における胚発生の段階（さらに好ましくは、単細胞または受精卵細胞の段階でかつ一般に8細胞期以前）に、リン酸カルシウム法、電気パルス法、リポフェクション法、凝集法、マイクロインジェクション法、パーティクルガン法、DEAEーデキストラン法などにより目的とするDNAを転移することによって作出することができる。また、該DNA転移方法により、体細胞、生体の臓器、組織細胞などに目的とする本発明の外来性DNAを転移し、細胞培養、組織培養などに利用することもでき、さらに、これら細胞を上述の胚芽細胞と自体公知の細胞融合法により融合させることにより本発明のDNA転移動物を作成することもできる。



非ヒト哺乳動物としては、例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、マウス、ラットなどが用いられる。なかでも、病体動物モデル系の作成の面から個体発生および生物サイクルが比較的短く、また、繁殖が容易なゲッ歯動物、とりわけマウス（例えば、純系として、C57BL/6系統、DBA2系統など、交雑系として、B6C3F<sub>1</sub>系統、BDF<sub>1</sub>系統、B6D2F<sub>1</sub>系統、BALB/c系統、ICR系統など）またはラット（例えば、Wistar、SDなど）などが好ましい。

哺乳動物において発現しうる組換えベクターにおける「哺乳動物」としては、上記の非ヒト哺乳動物の他にヒトなどがあげられる。

#### 【0056】

本発明の外來性DNAとは、非ヒト哺乳動物が本来有している本発明のDNAではなく、いったん哺乳動物から単離・抽出された本発明のDNAをいう。

本発明の変異DNAとしては、元の本発明のDNAの塩基配列に変異（例えば、突然変異など）が生じたもの、具体的には、塩基の付加、欠損、他の塩基への置換などが生じたDNAなどが用いられ、また、異常DNAも含まれる。

該異常DNAとしては、異常な本発明のタンパク質を発現させるDNAを意味し、例えば、正常な本発明のタンパク質の機能を抑制するタンパク質を発現させるDNAなどが用いられる。

本発明の外來性DNAは、対象とする動物と同種あるいは異種のどちらの哺乳動物由来のものであってもよい。本発明のDNAを対象動物に転移させるにあたっては、該DNAを動物細胞で発現させうるプロモーターの下流に結合したDNAコンストラクトとして用いるのが一般に有利である。例えば、本発明のヒトDNAを転移させる場合、これと相同性が高い本発明のDNAを有する各種哺乳動物（例えば、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ラット、マウスなど）由来のDNAを発現させうる各種プロモーターの下流に、本発明のヒトDNAを結合したDNAコンストラクト（例、ベクターなど）を対象哺乳動物の受精卵、例えば、マウス受精卵へマイクロインジェクションすることによって本発明のDNAを高発現するDNA転移哺乳動物を作出することができる。

#### 【0057】

本発明のタンパク質の発現ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド、枯草菌由来のプラスミド、酵母由来のプラスミド、 $\lambda$ ファージなどのバクテリオファージ、モロニー白血病毒などのレトロウイルス、ワクシニアウイルスまたはパキューロウイルスなどの動物ウイルスなどが用いられる。なかでも、大腸菌由来のプラスミド、枯草菌由来のプラスミドまたは酵母由来のプラスミドなどが好ましく用いられる。

上記のDNA発現調節を行なうプロモーターとしては、例えば、i) ウィルス（例、シミアンウィルス、サイトメガロウィルス、モロニー白血病毒ウィルス、JCウィルス、乳がんウィルス、ポリオウィルスなど）に由来するDNAのプロモーター、ii) 各種哺乳動物（ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ラット、マウスなど）由来のプロモーター、例えば、アルブミン、インスリンI、ウロプラキンI、エラスターゼ、エリスロポエチン、エンドセリン、筋クレアチンキナーゼ、グリア線維性酸性タンパク質、グルタチオンS-トランスフェラーゼ、血小板由来成長因子 $\beta$ 、ケラチンK1、K10およびK14、コラーゲンI型およびII型、サイクリックAMP依存タンパク質キナーゼ $\beta$ Iサブユニット、ジストロフィン、酒石酸抵抗性アルカリフォスファターゼ、心房ナトリウム利尿性因子、内皮レセプターチロシンキナーゼ（一般にTie2と略される）、ナトリウムカリウムアデノシン3リン酸化酵素（Na,K-ATPase）、ニューロフィラメント軽鎖、メタロチオネインIおよびIIA、メタロプロティナーゼ1組織インヒビター、MHCクラスI抗原（H-2L）、H-ras、レニン、ドーパミン $\beta$ -水酸化酵素、甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）、ペプチド鎖延長因子 $1\alpha$ （EF- $1\alpha$ ）、 $\beta$ アクチン、 $\alpha$ および $\beta$ ミオシン重鎖、ミオシン軽鎖1および2、ミエリン基礎タンパク質、チログロブリン、Thy-1、免疫グロブリン、H鎖可変部（VNP）、血清アミロイドPコンポーネント、ミオグロビン、トロポニンC、平滑筋 $\alpha$ アクチン、プレプロエンケファリンA、バソプレシンなどのプロモーターなどが用いられる。なかでも、全身で高発

現することが可能なサイトメガロウィルスプロモーター、ヒトペプチド鎖延長因子 $1\alpha$  ( $EF-1\alpha$ )のプロモーター、ヒトおよびニワトリ $\beta$ アクチンプロモーターなどが好適である。

上記ベクターは、DNA転移哺乳動物において目的とするメッセンジャーRNAの転写を終結する配列（一般にターミネターと呼ばれる）を有していることが好ましく、例えば、ウィルス由来および各種哺乳動物由来の各DNAの配列を用いることができ、好ましくは、シミアンウィルスのSV40ターミネターなどが用いられる。

その他、目的とする外来性DNAをさらに高発現させる目的で各DNAのスプライシングシグナル、エンハンサー領域、真核DNAのイントロンの一部などをプロモーター領域の5'上流、プロモーター領域と翻訳領域間あるいは翻訳領域の3'下流に連結することも目的により可能である。

正常な本発明のタンパク質の翻訳領域は、ヒトまたは各種哺乳動物（例えば、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ラット、マウスなど）由来の肝臓、腎臓、甲状腺細胞、線維芽細胞由来DNAおよび市販の各種ゲノムDNAライブラリーよりゲノムDNAの全てあるいは一部として、または肝臓、腎臓、甲状腺細胞、線維芽細胞由来RNAより公知の方法により調製された相補DNAを原料として取得することが出来る。また、外来性の異常DNAは、上記の細胞または組織より得られた正常なタンパク質の翻訳領域を点突然変異誘発法により変異した翻訳領域を作製することができる。

該翻訳領域は転移動物において発現しうるDNAコンストラクトとして、前記のプロモーターの下流および所望により転写終結部位の上流に連結させる通常のDNA工学的手法により作製することができる。

受精卵細胞段階における本発明の外来性DNAの転移は、対象哺乳動物の胚芽細胞および体細胞のすべてに存在するように確保される。DNA転移後の作出動物の胚芽細胞において、本発明の外来性DNAが存在することは、作出動物の後代がすべて、その胚芽細胞および体細胞のすべてに本発明の外来性DNAを保持することを意味する。本発明の外来性DNAを受け継いだこの種の動物の子孫はその胚芽細胞および体細胞のすべてに本発明の外来性DNAを有する。

本発明の外来性正常DNAを転移させた非ヒト哺乳動物は、交配により外来性DNAを安定に保持することを確認して、該DNA保有動物として通常の飼育環境で継代飼育することが出来る。

受精卵細胞段階における本発明の外来性DNAの転移は、対象哺乳動物の胚芽細胞および体細胞の全てに過剰に存在するように確保される。DNA転移後の作出動物の胚芽細胞において本発明の外来性DNAが過剰に存在することは、作出動物の子孫が全てその胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の外来性DNAを過剰に有することを意味する。本発明の外来性DNAを受け継いだこの種の動物の子孫はその胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の外来性DNAを過剰に有する。

導入DNAを相同染色体の両方に持つホモザイゴート動物を取得し、この雌雄の動物を交配することによりすべての子孫が該DNAを過剰に有するように繁殖継代することができる。

#### 【0058】

本発明の正常DNAを有する非ヒト哺乳動物は、本発明の正常DNAが高発現させられており、内在性の正常DNAの機能を促進することにより最終的に本発明のタンパク質の機能亢進症を発症することがあり、その病態モデル動物として利用することができる。例えば、本発明の正常DNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能亢進症や、本発明のタンパク質に関連する疾患の病態機序の解明およびこれらの疾患の治療方法の検討を行なうことが可能である。

また、本発明の外来性正常DNAを転移させた哺乳動物は、遊離した本発明のタンパク質の増加または減少症状を有することから、例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などの予防・治療剤のスクリーニング試験にも利用可能である。

一方、本発明の外来性異常DNAを有する非ヒト哺乳動物は、交配により外来性DNAを安定に保持することを確認して該DNA保有動物として通常の飼育環境で継代飼育することが出来る。さらに、目的とする外来DNAを前述のプラスミドに組み込んで原料として用いることができる。プロモーターとのDNAコンストラクトは、通常のDNA工学的手法によって作製することができる。受精卵細胞段階における本発明の異常DNAの転移は、対象哺乳動物の胚芽細胞および体細胞の全てに存在するように確保される。DNA転移後の作出動物の胚芽細胞において本発明の異常DNAが存在することは、作出動物の子孫が全てその胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の異常DNAを有することを意味する。本発明の外来性DNAを受け継いだこの種の動物の子孫は、その胚芽細胞および体細胞の全てに本発明の異常DNAを有する。導入DNAを相同染色体の両方に持つホモザイゴート動物を取得し、この雌雄の動物を交配することによりすべての子孫が該DNAを有するように繁殖継代することができる。

#### 【0059】

本発明の異常DNAを有する非ヒト哺乳動物は、本発明の異常DNAが高発現させられており、内在性の正常DNAの機能を阻害することにより最終的に本発明のタンパク質の機能不活性型不応症となることがあり、その病態モデル動物として利用することができる。例えば、本発明の異常DNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症の病態機序の解明およびこの疾患を治療方法の検討を行なうことが可能である。

また、具体的な利用可能性としては、本発明の異常DNA高発現動物は、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症における本発明の異常タンパク質による正常タンパク質の機能阻害(dominant negative作用)を解明するモデルとなる。

また、本発明の外来異常DNAを転移させた哺乳動物は、遊離した本発明のタンパク質の増加または減少症状を有することから、例えば呼吸器疾患(例、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など)などの予防・治療剤のスクリーニング試験にも利用可能である。

また、上記2種類の本発明のDNA転移動物のその他の利用可能性として、例えば、

- 1) 組織培養のための細胞源としての使用、
- 2) 本発明のDNA転移動物の組織中のDNAもしくはRNAを直接分析するか、またはDNAにより発現されたペプチド組織を分析することによる、本発明のタンパク質により特異的に発現あるいは活性化するペプチドとの関連性についての解析、
- 3) DNAを有する組織の細胞を標準組織培養技術により培養し、これらを使用して、一般に培養困難な組織からの細胞の機能の研究、
- 4) 上記3)記載の細胞を用いることによる細胞の機能を高めるような薬剤のスクリーニング、および
- 5) 本発明の変異タンパク質を単離精製およびその抗体作製などが考えられる。

#### 【0060】

さらに、本発明のDNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症などを含む、本発明のタンパク質に関連する疾患の臨床症状を調べることができ、また、本発明のタンパク質に関連する疾患モデルの各臓器におけるより詳細な病理学的所見が得られ、新しい治療方法の開発、さらには、該疾患による二次的疾患の研究および治療に貢献することができる。

また、本発明のDNA転移動物から各臓器を取り出し、細切後、トリプシンなどのタンパク質分解酵素により、遊離したDNA転移細胞の取得、その培養またはその培養細胞の系統化を行なうことが可能である。さらに、本発明のタンパク質産生細胞の特定化、アポトーシス、分化あるいは増殖との関連性、またはそれらにおけるシグナル伝達機構を調べ、それらの異常を調べることなどができ、本発明のタンパク質およびその作用解明のための有効な研究材料となる。

さらに、本発明のDNA転移動物を用いて、本発明のタンパク質の機能不活性型不応症を含む、本発明のタンパク質に関連する疾患の治療薬の開発を行なうために、上述の検査法および定量法などを用いて、有効で迅速な該疾患治療薬のスクリーニング法を提供する

ことが可能となる。また、本発明のDNA転移動物または本発明の外来性DNA発現ベクターを用いて、本発明のタンパク質が関連する疾患のDNA治療法を検討、開発することが可能である。

#### 【0061】

##### (9) ロックアウト動物

本発明は、本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞および本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物を提供する。

すなわち、本発明は、

- 1) 本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞、
- 2) 該DNAがレポーター遺伝子（例、大腸菌由来の $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子）を導入することにより不活性化された第1)項記載の胚幹細胞、
- 3) ネオマイシン耐性である第1)項記載の胚幹細胞、
- 4) 非ヒト哺乳動物がゲッ歯動物である第1)項記載の胚幹細胞、
- 5) ゲッ歯動物がマウスである第4)項記載の胚幹細胞、
- 6) 本発明のDNAが不活性化された該DNA発現不全非ヒト哺乳動物、
- 7) 該DNAがレポーター遺伝子（例、大腸菌由来の $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子）を導入することにより不活性化され、該レポーター遺伝子が本発明のDNAに対するプロモーターの制御下で発現しうる第6)項記載の非ヒト哺乳動物、
- 8) 非ヒト哺乳動物がゲッ歯動物である第6)項記載の非ヒト哺乳動物、
- 9) ゲッ歯動物がマウスである第8)項記載の非ヒト哺乳動物、および
- 10) 第7)項記載の動物に、試験化合物を投与し、レポーター遺伝子の発現を検出することを特徴とする本発明のDNAに対するプロモーター活性を促進または阻害する化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

#### 【0062】

本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞とは、該非ヒト哺乳動物が有する本発明のDNAに人為的に変異を加えることにより、DNAの発現能を抑制するか、もしくは該DNAがコードしている本発明のタンパク質の活性を実質的に喪失させることにより、DNAが実質的に本発明のタンパク質の発現能を有さない（以下、本発明のロックアウトDNAと称することがある）非ヒト哺乳動物の胚幹細胞（以下、ES細胞と略記する）をいう。

非ヒト哺乳動物としては、前記と同様のものが用いられる。

本発明のDNAに人為的に変異を加える方法としては、例えば、遺伝子工学的手法により該DNA配列の一部又は全部の削除、他DNAを挿入または置換させることによって行なうことができる。これらの変異により、例えば、コドンの読み取り枠をずらしたり、プロモーターあるいはエキソンの機能を破壊することにより本発明のロックアウトDNAを作製すればよい。

#### 【0063】

本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞（以下、本発明のDNA不活性化ES細胞または本発明のロックアウトES細胞と略記する）の具体例としては、例えば、目的とする非ヒト哺乳動物が有する本発明のDNAを単離し、そのエキソン部分にネオマイシン耐性遺伝子、ハイグロマイシン耐性遺伝子を代表とする薬剤耐性遺伝子、あるいはlacZ（ $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子）、cat（クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子）を代表とするレポーター遺伝子等を挿入することによりエキソンの機能を破壊するか、あるいはエキソン間のイントロン部分に遺伝子の転写を終結させるDNA配列（例えば、polyA付加シグナルなど）を挿入し、完全なメッセンジャーRNAを合成できなくすることによって、結果的に遺伝子を破壊するように構築したDNA配列を有するDNA鎖（以下、ターゲッティングベクターと略記する）を、例えば相同組換え法により該動物の染色体に導入し、得られたES細胞について本発明のDNA上あるいはその近傍のDNA配列をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション解析あるいはターゲッティングベクター上のDNA配列とターゲッティングベクター作製に使用し

た本発明のDNA以外の近傍領域のDNA配列をプライマーとしたPCR法により解析し、本発明のロックアウトES細胞を選別することにより得ることができる。

また、相同組換え法等により本発明のDNAを不活化させる元のES細胞としては、例えば、前述のような既に樹立されたものを用いてもよく、また公知 EvansとKaufmanの方法に準じて新しく樹立したものでもよい。例えば、マウスのES細胞の場合、現在、一般的には129系のES細胞が使用されているが、免疫学的背景がはっきりしていないので、これに代わる純系で免疫学的に遺伝的背景が明らかなES細胞を取得するなどの目的で例えば、C57BL/6マウスやC57BL/6の採卵数の少なさをDBA/2との交雑により改善したBDF<sub>1</sub>マウス(C57BL/6とDBA/2とのF<sub>1</sub>)を用いて樹立したものなども良好に用いる。BDF<sub>1</sub>マウスは、採卵数が多く、かつ、卵が丈夫であるという利点に加えて、C57BL/6マウスを背景に持つので、これを用いて得られたES細胞は病態モデルマウスを作出したとき、C57BL/6マウスとバッククロスすることでその遺伝的背景をC57BL/6マウスに代えることが可能である点で有利に用い得る。

また、ES細胞を樹立する場合、一般には受精後3.5日目の胚盤胞を使用するが、これ以外に8細胞期胚を採卵し胚盤胞まで培養して用いることにより効率よく多数の初期胚を取得することができる。

また、雌雄いずれのES細胞を用いてもよいが、通常雄のES細胞の方が生殖系列キメラを作出するのに都合が良い。また、煩雑な培養の手間を削減するためにもできるだけ早く雌雄の判別を行なうことが望ましい。

#### 【0064】

ES細胞の雌雄の判定方法としては、例えば、PCR法によりY染色体上の性決定領域の遺伝子を増幅、検出する方法が、その1例としてあげることができる。この方法を使用すれば、従来、核型分析をするのに約10<sup>6</sup>個の細胞数を要していたのに対して、1コロニー程度のES細胞数(約50個)で済むので、培養初期におけるES細胞の第一次セレクションを雌雄の判別で行なうことが可能であり、早期に雄細胞の選定を可能にしたことにより培養初期の手間は大幅に削減できる。

また、第二次セレクションとしては、例えば、G-バンディング法による染色体数の確認等により行うことができる。得られるES細胞の染色体数は正常数の100%が望ましいが、樹立の際の物理的操作等の関係上困難な場合は、ES細胞の遺伝子をロックアウトした後、正常細胞(例えば、マウスでは染色体数が2n=40である細胞)に再びクロニングすることが望ましい。

このようにして得られた胚幹細胞株は、通常その増殖性は大変良いが、個体発生できる能力を失いやすいので、注意深く継代培養することが必要である。例えば、STO繊維芽細胞のような適当なフィーダー細胞上でLIF(1~10000U/ml)存在下に炭酸ガス培養器内(好ましくは、5%炭酸ガス、95%空気または5%酸素、5%炭酸ガス、90%空気)で約37℃で培養するなどの方法で培養し、継代時には、例えば、トリプシン/EDTA溶液(通常0.001~0.5%トリプシン/0.1~5mM EDTA、好ましくは約0.1%トリプシン/1mM EDTA)処理により単細胞化し、新たに用意したフィーダー細胞上に播種する方法などがとられる。このような継代は、通常1~3日毎に行なうが、この際に細胞の観察を行い、形態的に異常な細胞が見受けられた場合はその培養細胞は放棄することが望まれる。

ES細胞は、適当な条件により、高密度に至るまで単層培養するか、または細胞集塊を形成するまで浮遊培養することにより、頭頂筋、内臓筋、心筋などの種々のタイプの細胞に分化させることが可能であり(M. J. Evans及びM. H. Kaufman, Nature 第292巻、154頁、1981年; G. R. Martin Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 第78巻、7634頁、1981年; T. C. Doetschman ら、ジャーナル・オブ・エンブリオロジー・アンド・エクスペリメンタル・モルフォロジー、第87巻、27頁、1985年)、本発明のES細胞を分化させて得られる本発明のDNA発現不全細胞は、インビトロにおける本発明のタンパク質の細胞生物学的検討において有用である。

#### 【0065】

本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、該動物のmRNA量を公知方法を用いて測定して間接的にその発現量を比較することにより、正常動物と区別することが可能である。

該非ヒト哺乳動物としては、前記と同様のものが用いられる。

本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、例えば、前述のようにして作製したターゲッティングベクターをマウス胚幹細胞またはマウス卵細胞に導入し、導入によりターゲッティングベクターの本発明のDNAが不活性化されたDNA配列が遺伝子相同組換えにより、マウス胚幹細胞またはマウス卵細胞の染色体上の本発明のDNAと入れ換わる相同組換えをさせることにより、本発明のDNAをロックアウトさせることができる。

本発明のDNAがロックアウトされた細胞は、本発明のDNA上またはその近傍のDNA配列をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション解析またはターゲッティングベクター上のDNA配列と、ターゲッティングベクターに使用したマウス由来の本発明のDNA以外の近傍領域のDNA配列とをプライマーとしたPCR法による解析で判定することができる。非ヒト哺乳動物胚幹細胞を用いた場合は、遺伝子相同組換えにより、本発明のDNAが不活性化された細胞株をクローニングし、その細胞を適当な時期、例えば、8細胞期の非ヒト哺乳動物胚または胚盤胞に注入し、作製したキメラ胚を偽妊娠させた該非ヒト哺乳動物の子宮に移植する。作出された動物は正常な本発明のDNA座をもつ細胞と人為的に変異した本発明のDNA座をもつ細胞との両者から構成されるキメラ動物である。

該キメラ動物の生殖細胞の一部が変異した本発明のDNA座をもつ場合、このようなキメラ個体と正常個体を交配することにより得られた個体群より、全ての組織が人為的に変異を加えた本発明のDNA座をもつ細胞で構成された個体を、例えば、コートカラーの判定等により選別することにより得られる。このようにして得られた個体は、通常、本発明のタンパク質のヘテロ発現不全個体であり、本発明のタンパク質のヘテロ発現不全個体同志を交配し、それらの産仔から本発明のタンパク質のホモ発現不全個体を得ることができる。

#### 【0066】

卵細胞を使用する場合は、例えば、卵細胞核内にマイクロインジェクション法でDNA溶液を注入することによりターゲッティングベクターを染色体内に導入したトランスジェニック非ヒト哺乳動物を得ることができ、これらのトランスジェニック非ヒト哺乳動物に比べて、遺伝子相同組換えにより本発明のDNA座に変異のあるものを選択することにより得られる。

このようにして本発明のDNAがロックアウトされている個体は、交配により得られた動物個体も該DNAがロックアウトされていることを確認して通常の飼育環境で飼育継代を行なうことができる。

さらに、生殖系列の取得および保持についても常法に従えばよい。すなわち、該不活化DNAの保有する雌雄の動物を交配することにより、該不活化DNAを相同染色体の両方に持つホモザイゴート動物を取得しうる。得られたホモザイゴート動物は、母親動物に対して、正常個体1，ホモザイゴート複数になるような状態で飼育することにより効率的に得ることができる。ヘテロザイゴート動物の雌雄を交配することにより、該不活化DNAを有するホモザイゴートおよびヘテロザイゴート動物を繁殖継代する。

本発明のDNAが不活性化された非ヒト哺乳動物胚幹細胞は、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物を作出する上で、非常に有用である。

また、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、本発明のタンパク質により誘導され得る種々の生物活性を欠失するため、本発明のタンパク質の生物活性の不活性化を原因とする疾病のモデルとなり得るので、これらの疾病の原因究明及び治療法の検討に有用である。

#### 【0067】

(9a) 本発明のDNAの欠損や損傷などに起因する疾病に対して治療・予防効果を有する化合物のスクリーニング方法

本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、本発明のDNAの欠損や損傷などに起因す



る疾病に対して治療・予防効果を有する化合物のスクリーニングに用いることができる。

すなわち、本発明は、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物に試験化合物を投与し、該動物の変化を観察・測定することを特徴とする、本発明のDNAの欠損や損傷などに起因する疾病、例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）などに対して治療・予防効果を有する化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

該スクリーニング方法において用いられる本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物としては、前記と同様のものがあげられる。

試験化合物としては、例えば、ペプチド、タンパク質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液、血漿などがあげられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

具体的には、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物を、試験化合物で処理し、無処理の対照動物と比較し、該動物の各器官、組織、疾病の症状などの変化を指標として試験化合物の治療・予防効果を試験することができる。

試験動物を試験化合物で処理する方法としては、例えば、経口投与、静脈注射などが用いられ、試験動物の症状、試験化合物の性質などにあわせて適宜選択することができる。また、試験化合物の投与量は、投与方法、試験化合物の性質などにあわせて適宜選択することができる。

#### 【0068】

例えば呼吸器疾患（例、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など）に対して治療・予防効果を有する化合物をスクリーニングする場合、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物に試験化合物を投与し、試験化合物非投与群と肺の気腫化の違いなどを上記組織で経時的に観察する。

該スクリーニング方法において、試験動物に試験化合物を投与した場合、該試験動物の上記疾患症状が約10%以上、好ましくは約30%以上、より好ましくは約50%以上改善した場合、該試験化合物を上記の疾患に対して治療・予防効果を有する化合物として選択することができる。

該スクリーニング方法を用いて得られる化合物は、上記した試験化合物から選ばれた化合物であり、本発明のタンパク質の欠損や損傷などによって引き起こされる疾患に対して治療・予防効果を有するので、該疾患に対する安全で低毒性な予防・治療剤などの医薬として使用することができる。さらに、上記スクリーニングで得られた化合物から誘導される化合物も同様に用いることができる。

該スクリーニング方法で得られた化合物は塩を形成していてもよく、該化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸、有機酸など）や塩基（例、アルカリ金属など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

該スクリーニング方法で得られた化合物またはその塩を含有する医薬は、前記した本発明のタンパク質を含有する医薬と同様にして製造することができる。

このようにして得られる製剤は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

該化合物またはその塩の投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、該化合物を経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）の肺気腫患者においては、一日につき該化合物を約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mg投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例えば、該化合物を注射剤の形で通常成人（



体重60kgとして)の肺気腫患者に投与する場合、一日につき該化合物を約0.01~30mg、好ましくは約0.1~20mg、より好ましくは約0.1~10程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。

#### 【0069】

(9b) 本発明のDNAに対するプロモーターの活性を促進または阻害する化合物をスクリーニング方法

本発明は、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物に、試験化合物を投与し、レポーター遺伝子の発現を検出することを特徴とする本発明のDNAに対するプロモーターの活性を促進または阻害する化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

上記スクリーニング方法において、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物としては、前記した本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物の中でも、本発明のDNAがレポーター遺伝子を導入することにより不活性化され、該レポーター遺伝子が本発明のDNAに対するプロモーターの制御下で発現しうるものが用いられる。

試験化合物としては、前記と同様のものがあげられる。

レポーター遺伝子としては、前記と同様のものが用いられ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子(1acZ)、可溶性アルカリフォスファターゼ遺伝子またはルシフェラーゼ遺伝子などが好適である。

本発明のDNAをレポーター遺伝子で置換された本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物では、レポーター遺伝子が本発明のDNAに対するプロモーターの支配下に存在するので、レポーター遺伝子がコードする物質の発現をトレースすることにより、プロモーターの活性を検出することができる。

例えば、本発明のタンパク質をコードするDNA領域の一部を大腸菌由来の $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子(1acZ)で置換している場合、本来、本発明のタンパク質の発現する組織で、本発明のタンパク質の代わりに $\beta$ -ガラクトシダーゼが発現する。従って、例えば、5-ブromo-4-クロロ-3-インドリル- $\beta$ -ガラクトピラノシド(X-gal)のような $\beta$ -ガラクトシダーゼの基質となる試薬を用いて染色することにより、簡便に本発明のタンパク質の動物生体内における発現状態を観察することができる。具体的には、本発明のタンパク質欠損マウスまたはその組織切片をグルタルアルデヒドなどで固定し、リン酸緩衝生理食塩液(PBS)で洗浄後、X-galを含む染色液で、室温または37℃付近で、約30分ないし1時間反応させた後、組織標本を1mM EDTA/PBS溶液で洗浄することによって、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ反応を停止させ、呈色を観察すればよい。また、常法に従い、1acZをコードするmRNAを検出してもよい。

上記スクリーニング方法を用いて得られる化合物またはその塩は、上記した試験化合物から選ばれた化合物であり、本発明のDNAに対するプロモーター活性を促進または阻害する化合物である。

該スクリーニング方法で得られた化合物は塩を形成していてもよく、該化合物の塩としては、生理学的に許容される酸(例、無機酸など)や塩基(例、アルカリ金属など)などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)との塩、あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)との塩などが用いられる。

#### 【0070】

本発明のDNAに対するプロモーター活性を促進または阻害する化合物またはその塩は、本発明のタンパク質の発現の調節、該タンパク質の機能を調節することができるので、例えば呼吸器疾患(例、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息、嚢胞性線維症、過敏性肺炎、肺線維症など)などの予防・治療剤として使用することができる。好ましくは、慢性閉塞性肺疾患などの予防・治療剤である。

さらに、上記スクリーニングで得られた化合物から誘導される化合物も同様に用いることができる。

該スクリーニング方法で得られた化合物またはその塩を含有する医薬は、前記した本発明のタンパク質またはその塩を含有する医薬と同様にして製造することができる。

このようにして得られる製剤は、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトまたは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

該化合物またはその塩の投与量は、対象疾患、投与対象、投与ルートなどにより差異はあるが、例えば、本発明のタンパク質AをコードするDNAに対するプロモーター活性を阻害する化合物を経口投与する場合、一般的に成人（体重60kgとして）の肺気腫患者においては、一日につき該化合物を約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mg投与する。非経口的に投与する場合は、該化合物の1回投与量は投与対象、対象疾患などによっても異なるが、例えば、上記DNAに対するプロモーター活性を阻害する化合物を注射剤の形で通常成人（体重60kgとして）の肺気腫患者に投与する場合、一日につき該化合物を約0.01～30mg、好ましくは約0.1～20mg、より好ましくは約0.1～10mgを静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60kg当りに換算した量を投与することができる。

このように、本発明のDNA発現不全非ヒト哺乳動物は、本発明のDNAに対するプロモーターの活性を促進または阻害する化合物またはその塩をスクリーニングする上で極めて有用であり、本発明のDNA発現不全に起因する各種疾患の原因究明または予防・治療剤の開発に大きく貢献することができる。

また、本発明のタンパク質のプロモーター領域を含有するDNAを使って、その下流に種々のタンパクをコードする遺伝子を連結し、これを動物の卵細胞に注入していわゆるトランスジェニック動物（遺伝子移入動物）を作成すれば、特異的にそのタンパク質を合成させ、その生体での作用を検討することも可能となる。さらに上記プロモーター部分に適当なレポーター遺伝子を結合させ、これが発現するような細胞株を樹立すれば、本発明のタンパク質そのものの体内での産生能力を特異的に促進もしくは抑制する作用を持つ低分子化合物の探索系として使用できる。

#### 【0071】

本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA	: デオキシリボ核酸
cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン
G	: グアニン
C	: シトシン
RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
ATP	: アデノシン三リン酸
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム
Gly	: グリシン
Ala	: アラニン
Val	: バリン
Leu	: ロイシン

I l e : イソロイシン  
 S e r : セリン  
 T h r : スレオニン  
 C y s : システイン  
 M e t : メチオニン  
 G l u : グルタミン酸  
 A s p : アスパラギン酸  
 L y s : リジン  
 A r g : アルギニン  
 H i s : ヒスチジン  
 P h e : フェニルアラニン  
 T y r : チロシン  
 T r p : トリプトファン  
 P r o : プロリン  
 A s n : アスパラギン  
 G l n : グルタミン  
 p G l u : ピログルタミン酸  
 S e c : セレノシステイン (selenocysteine)

【0072】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

M e : メチル基  
 E t : エチル基  
 B u : ブチル基  
 P h : フェニル基  
 T C : チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基  
 T o s : p-トルエンスルフォニル  
 C H O : ホルミル  
 B z l : ベンジル  
 Cl<sub>2</sub>-Bzl : 2, 6-ジクロロベンジル  
 B o m : ベンジルオキシメチル  
 Z : ベンジルオキシカルボニル  
 C l - Z : 2-クロロベンジルオキシカルボニル  
 B r - Z : 2-ブロモベンジルオキシカルボニル  
 B o c : t-ブトキシカルボニル  
 D N P : ジニトロフェニル  
 T r t : トリチル  
 B u m : t-ブトキシメチル  
 F m o c : N-9-フルオレニルメトキシカルボニル  
 H O B t : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール  
 H O O B t : 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-  
                   1, 2, 3-ベンゾトリアジン  
 H O N B : 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド  
 D C C : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0073】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

CH<sub>2</sub>5Hの塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

配列番号：1で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：3〕

P L A B の塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

配列番号：3 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：5〕

C S F 3 の塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

配列番号：5 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：7〕

R H O 6 の塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

配列番号：7 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：9〕

S F N の塩基配列を示す。

〔配列番号：10〕

配列番号：9 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：11〕

S S B 1 の塩基配列を示す。

〔配列番号：12〕

配列番号：11 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：13〕

T N F A I P 3 の塩基配列を示す。

〔配列番号：14〕

配列番号：13 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：15〕

T N F A I P 6 の塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

配列番号：15 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：17〕

I E R 3 の塩基配列を示す。

〔配列番号：18〕

配列番号：17 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：19〕

G A D D 4 5 A の塩基配列を示す。

〔配列番号：20〕

配列番号：21 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：21〕

G A D D 4 5 B の塩基配列を示す。

〔配列番号：22〕

配列番号：21 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：23〕

I L 1 R N の塩基配列を示す。

〔配列番号：24〕

配列番号：23 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：25〕

S O C S 2 の塩基配列を示す。

〔配列番号：26〕

配列番号：25 で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：27〕

S O C S 3 の塩基配列を示す。

〔配列番号：28〕

配列番号：27で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：29〕  
MMP19の塩基配列を示す。  
〔配列番号：30〕  
配列番号：29で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：31〕  
DUSP2の塩基配列を示す。  
〔配列番号：32〕  
配列番号：31で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：33〕  
DUSP5の塩基配列を示す。  
〔配列番号：34〕  
配列番号：33で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：35〕  
STC1の塩基配列を示す。  
〔配列番号：36〕  
配列番号：35で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：37〕  
LDLRの塩基配列を示す。  
〔配列番号：38〕  
配列番号：37で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：39〕  
TNFRSF10Bの塩基配列を示す。  
〔配列番号：40〕  
配列番号：39で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：41〕  
TNFRSF12Aの塩基配列を示す。  
〔配列番号：42〕  
配列番号：41で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：43〕  
MAP3K8の塩基配列を示す。  
〔配列番号：44〕  
配列番号：43で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：45〕  
EGR1の塩基配列を示す。  
〔配列番号：46〕  
配列番号：45で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：47〕  
EGR3の塩基配列を示す。  
〔配列番号：48〕  
配列番号：47で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：49〕  
ADAMTS1の塩基配列を示す。  
〔配列番号：50〕  
配列番号：49で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：51〕  
TFPI2の塩基配列を示す。  
〔配列番号：52〕  
配列番号：51で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。  
〔配列番号：53〕

O S Mの塩基配列を示す。

〔配列番号：54〕

配列番号：53で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：55〕

T N Cの塩基配列を示す。

〔配列番号：56〕

配列番号：55で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：57〕

E D G 3の塩基配列を示す。

〔配列番号：58〕

配列番号：57で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：59〕

G P R 7 3 L 1の塩基配列を示す。

〔配列番号：60〕

配列番号：59で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：61〕

S F R P 2の塩基配列を示す。

〔配列番号：62〕

配列番号：61で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：63〕

H I M A P 2の塩基配列を示す。

〔配列番号：64〕

配列番号：63で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：65〕

S S T R 1の塩基配列を示す。

〔配列番号：66〕

配列番号：65で表される塩基配列から翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：67〕

C H 2 5 H遺伝子発現量検出に用いたプライマー1の塩基配列を示す。

〔配列番号：68〕

C H 2 5 H遺伝子発現量検出に用いたプライマー2の塩基配列を示す。

【0074】

以下において、実施例により本発明をより具体的にするが、この発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例1】

【0075】

(1) COPD併発肺がん患者からの肺切除サンプルの取得

肺切除を必要とされた肺がん患者より、肺切除手術において切り出された肺サンプルを研究材料として提供を受けた。肺サンプルの提供にあたっては、東北大学倫理委員会の承認および患者からのインフォームド・コンセントを得た。

COPDの診断にあたっては、患者の肺活量(VC(L))、%肺活量(%VC)、努力肺活量(FVC(L))、%努力肺活量(%FVC)、一秒量(FEV<sub>1</sub>(L))、%一秒量(%FEV<sub>1</sub>)、一秒率(%) (FEV<sub>1</sub>/FVC(%))、全排気量(TLC(L))、%全排気量(%TLC)、機能的残気量(FRC(L))、%機能的残気量(%FRC)、残気量(RC(L))、%残気量(%RV)、残気率(RV/TLC(%))、CO拡散能力(DLCO)、%CO肺拡散能力(%DLCO)、肺胞換気量(DLCO/VA)、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)、重炭酸イオン(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、機能的残気率(FRC/TLC(%))を測定し、FEV<sub>1</sub>/FVC<70%かつ%FEV<sub>1</sub>≥80%を示す患者を軽症(stage I) COPD、FEV<sub>1</sub>/FVC<70%かつ50%≤%FEV<sub>1</sub><80%を示す患者を中等度(stage IIA) COPD、FEV<sub>1</sub>/FVC<70%かつ30%≤%FEV<sub>1</sub><50%を示す患者を中等度(stage IIB) COPDと診断した。

また、FEV<sub>1</sub>/FVC≥70%を示し、慢性の咳および痰などの症状を有さない肺がん患者をCOP

Dではない（non-COPD）と診断した。

さらに喫煙歴を調査し、喫煙歴のない患者をnon-smoker、過去に喫煙歴のある患者をex-smoker、現在も喫煙している患者をsmokerとした。

肺がん患者を、non-COPDかつno-smoker群（NN群、12例）、non-COPDかつex-smoker群（NE群、6例）、non-COPDかつsmoker群（NS群、5例）、stage I COPD群（CE1群、7例）、stage IIA COPD群（CE2A群、6例）、stage IIB COPD群（CE2B群、2例）に分類した。

【0076】

## （2）COPD患者肺組織で発現変動する遺伝子の探索

COPD患者肺組織で特異的に発現変動している遺伝子を明らかにするため、COPD併発肺がん患者肺摘出手術後の肺組織サンプルを液体窒素中で凍結させ、凍結組織破砕装置で粉砕した後に、その湿重量の10倍量に相当するIsogen（ニッポンジーン社製）に浸し、添付のプロトコールに従ってtotal RNAを調製した。total RNAを調製した全サンプルのうち、NN群（5例）、NE群（3例）、NS群（2例）、CE1群（3例）、CE2A群（2例）のtotal RNAを材料とし、計15サンプルについてoligonucleotide microarray（Human Genome U133A, U133B; Affymetrix社）を用いて遺伝子発現解析を行った。実験方法は、Affymetrix社の実験手引き書（Expression analysis technical manual）に従った。

各遺伝子の発現値は、各oligonucleotide microarrayの全遺伝子の発現量の中央値を1とした場合の発現量として表し、群間で平均値をとり、その数値を遺伝子発現値として各群間で比較した。

COPDでの遺伝子発現変動率（COPD/non）を以下の式より算出し、結果を、表1、表2および表3に示す。

【数1】

$$\text{COPD/non} = \frac{(\text{CE1群(3例)遺伝子発現値} + \text{CE2A群(2例)遺伝子発現値})}{5} \div \frac{(\text{NN群(5例)遺伝子発現値} + \text{NE群(3例)遺伝子発現値} + \text{NS群(2例)遺伝子発現値})}{10}$$

【0077】



【表 1】

遺伝子記号	遺伝子名	NN	NE	NS	CE1	CE2A	COPD/non
CH25H	cholesterol 25-hydroxylase	0.58	0.67	1.15	1.71	3.16	3.2
PLAB	prostate differentiation factor (=GDF15)	1.27	1.05	1.92	5.19	6.90	4.4
CSF3	colony stimulating factor 3 (granulocyte)	0.12	0.02	0.54	4.22	1.46	17.9
RHO6	GTP-binding protein (=Rho6, Socius)	0.54	0.22	1.10	6.09	2.90	8.6
SFN	stratifin	0.47	0.61	0.97	5.57	2.82	7.3
SSB1	SPRY domain-containing SOCS box protein SSB-1	0.43	0.36	0.46	2.02	1.71	4.6
TNFAIP3	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	0.91	0.98	2.36	5.08	5.80	4.4
TNFAIP6	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6	0.19	0.29	0.73	1.02	1.76	4.0
IER3	immediate early response 3	4.00	6.59	11.53	27.43	26.59	4.3
GADD45A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	0.80	0.96	1.54	3.54	3.99	3.7
GADD45B	growth arrest and DNA-damage-inducible, beta	2.61	3.02	5.62	13.79	7.83	3.4
IL1RN	interleukin 1 receptor antagonist	0.90	1.00	1.61	5.05	1.91	3.5
SOCS2	suppressor of cytokine signaling 2	0.88	0.70	1.45	3.42	2.33	3.2
SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3	0.54	0.67	1.64	2.94	2.37	3.4
MMP19	matrix metalloproteinase 19	0.81	0.86	0.69	3.32	1.82	3.4

【表 2】

DUSP2	dual specificity phosphatase 2	0.16	0.37	0.90	1.51	0.81	3.3
DUSP5	dual specificity phosphatase 5	1.04	1.08	3.91	4.73	3.40	2.6
STC1	stanniocalcin 1	0.19	0.26	0.30	0.82	0.66	3.2
LDLR	low density lipoprotein receptor (familial hypercholesterolemia)	3.88	2.83	7.28	15.77	8.80	3.1
TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b	0.74	0.79	1.30	2.39	1.71	2.4
TNFRSF12A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 12A	1.75	1.56	2.14	5.39	4.89	2.9
MAP3K8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	0.21	0.20	0.29	0.56	0.64	2.6
EGR1	early growth response 1	2.96	2.66	4.52	6.34	6.24	2.0
EGR3	early growth response 3	0.39	0.81	1.15	1.42	2.36	2.7
ADAMTS1	a disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	1.21	1.60	4.40	3.92	3.26	1.9
TFPI2	tissue factor pathway inhibitor 2	0.34	1.81	0.65	0.93	2.22	1.7
OSM	oncostatin M	0.33	0.43	0.97	1.65	1.04	2.89
TNC	ESTs	0.25	0.31	0.65	0.73	1.02	2.43
EDG3	endothelial differentiation, sphingolipid G-protein-coupled receptor, 3	0.20	0.22	0.50	0.40	0.82	2.15
GPR73L1	G protein-coupled receptor 73-like 1	0.20	0.30	0.41	0.51	0.60	2.01
SFRP2	secreted frizzled-related protein 2	1.43	9.16	13.52	6.87	16.04	1.71

【表 3】

遺伝子記号	遺伝子名	NN	NE	NS	CE1	CE2A	COPD/non
HMAP2	DKFZP586D0824 protein	0.95	0.93	0.85	0.40	0.39	0.43
SSTR1	somatostatin receptor 1	0.73	0.61	0.47	0.17	0.33	0.36

その結果、COPD病態の進行に伴い、発現が増加する遺伝子として、CH25H(NM-003956) (配列番号：1)、PLAB(AF003934) (配列番号：3)、CSF3(NM-000759) (配列番号：5)、RH06(NM-014470) (配列番号：7)、SFN(BC000329) (配列番号：9)、SSB1(NM-25106) (配列番号：11)、TNFAIP3(NM-006290) (配列番号：13)、TNFAIP6(NM-007115) (

配列番号：15）、IER3(NM-003897)（配列番号：17）、GADD45A(NM-001924)（配列番号：19）、GADD45B(AF087853)（配列番号：21）、IL1RN(NM-173841)（配列番号：23）、SOCS2(NM-003877)（配列番号：25）、SOCS3(NM-003955)（配列番号：27）、MMP19(U38321)（配列番号：29）、DUSP2(NM-004418)（配列番号：31）、DUSP5(U16996)（配列番号：33）、STC1(U46768)（配列番号：35）、LDLR(NM-000527)（配列番号：37）、TNFRSF10B(AF016266)（配列番号：39）、TNFRSF12A(NM-016639)（配列番号：41）、MAP3K8(NM-005204)（配列番号：43）、EGR1(NM-001964)（配列番号：45）、EGR3(NM-004430)（配列番号：47）、ADAMTS1(NM-006988)（配列番号：49）、TFPI2(L27624)（配列番号：51）、OSM(NM-020530)（配列番号：53）、TNC(NM-002160)（配列番号：55）、EDG3(NM-005226)（配列番号：57）、GPR73L1(NM-144773)（配列番号：59）、SFRP2(AY359001)（配列番号：61）が検出された（表1、表2）。

COPD病態の進行に伴い、発現が減少する遺伝子として、HMAP2(NM-015660)（配列番号：63）、SSTR1(NM-001049)（配列番号：65）が検出された（表3）。

## 【実施例2】

### 【0078】

発現変動量と呼吸機能との相関解析

実施例1において発現変動のみられた遺伝子の発現がCOPD病態と関係があるかを見極めるために、各遺伝子において発現量と呼吸機能（%一秒量、%CO肺拡散能力）の相関解析を行った。

これより、CH25H（配列番号：1）、PLAB（配列番号：3）、CSF3（配列番号：5）、RH06（配列番号：7）、SFN（配列番号：9）、SSB1（配列番号：11）、TNFAIP3（配列番号：13）、TNFAIP6（配列番号：15）、IER3（配列番号：17）、GADD45A（配列番号：19）、GADD45B（配列番号：21）、IL1RN（配列番号：23）、SOCS2（配列番号：25）、SOCS3（配列番号：27）、MMP19（配列番号：29）、DUSP2（配列番号：31）、DUSP5（配列番号：33）、STC1（配列番号：35）、LDLR（配列番号：37）、TNFRSF10B（配列番号：39）、TNFRSF12A（配列番号：41）、MAP3K8（配列番号：43）、EGR1（配列番号：45）、EGR3（配列番号：47）、ADAMTS1（配列番号：49）、TFPI2（配列番号：51）、OSM（配列番号：53）、TNC（配列番号：55）、EDG3（配列番号：57）、GPR73L1（配列番号：59）、SFRP2（配列番号：61）、HMAP2（配列番号：63）、SSTR1（配列番号：65）において、その発現が呼吸機能（%一秒量、%CO肺拡散能力）と相関していることがわかった。

## 【実施例3】

### 【0079】

（1）定量的RT-PCR法によるCH25H遺伝子の発現変動の確認

CH25H（配列番号：1）の発現変動を、全肺切除サンプル（NN群（12例）、NE群（6例）、NS群（5例）、CE1群（7例）、CE2A群（6例））を用いて、定量的RT-PCR法により調べた。

実施例1で調製したtotal RNA 500ngを出発材料としてTaqMan Gold RT-PCR Kit（アプライドバイオシステムズ社製）を用いて50 $\mu$ lの反応液中で逆転写反応によりcDNAを合成した。反応液を蒸留水で2.5倍に希釈した後、そのうちの2 $\mu$ lを用いてABI PRISM 7900 sequence detection system（アプライドバイオシステムズ社製）とQuantiTect SYBR Green PCR Kit（QIAGEN社製）を用いたリアルタイム定量的PCR法により、各遺伝子のCt値を測定した。定量的PCRに用いたプライマーは、Primer Expressプログラム（アプライドバイオシステムズ社製）を用いて設計した（プライマー1（配列番号：67）、プライマー2（配列番号：68））。同様にハウスキーピング遺伝子としてGAPDH遺伝子のCt値をTaqMan GAPDH control reagents（アプライドバイオシステムズ社製）を用いて測定し、 $\Delta$ CT法により、GAPDH遺伝子あたりのCH25H遺伝子の発現量を求め、各群間の個体毎の発現を比較した（図1）。さらに全サンプル（NN群（12例）、NE群（6例）、NS群（5例）、CE1群（7例）、CE2A群（6例））の遺伝子発現量と呼吸機能（%一秒量、%CO肺拡散能力）の相関解析を行った（図2および図3）。

これより、CH25H遺伝子（配列番号：1）の発現が、COPD患者肺で増加していることが確認された。

CH25Hはコレステロール酸化酵素の一種である。そこで、CH25H以外のコレステロール酸化酵素であるCYP3A4、CYP7A1、CYP46およびCYP27A1の各発現が、COPD患者でどのように変化しているかを、実施例1で示したGeneChipデータよりそれぞれの遺伝子の発現値を抽出・比較することにより調べた。その結果、CYP3A4、CYP7A1、CYP46およびCYP27A1は、COPD患者では発現が変動しなかった。これより、COPDの病態の進行に伴い、発現が変動するのはCH25Hのみであったことがわかる。

【0080】

## （2）CH25H遺伝子の組織分布

CH25H、CYP3A4、CYP7A1、CYP46およびCYP27A1の組織分布を、Human MTC Panel I、Human MTC Panel II、Human Immune System MTC Panel、Human Blood Fractions MTC Panel（いずれもClontech社製）を2 $\mu$ l使用し、その中の遺伝子発現量を実施例1に示した定量的PCRに準じて測定することにより、調べた。各プローブは、Assays on demand gene expression product（アプライドバイオシステムズ社製）中からそれぞれに該当するプローブを選択して用いた。

その結果、CH25Hは、肺に特異的に発現していた。CH25H以外に肺で発現が高いものはCYP27A1のみであった。

以上のことより、CH25Hは、COPD病態に関与する唯一のコレステロール酸化酵素であると推測される。

【図面の簡単な説明】

【0081】

【図1】各群ごとのCH25H遺伝子発現量を表す図である。

【図2】CH25H遺伝子発現量と%一秒量(%FEV1)の相関を表す図である。図中、△はNN群を、□はNE群を、○はNS群を、▲はCE1群を、■はCE2A群を表す。縦軸はCH25H遺伝子発現量を、横軸は%一秒量(%FEV1)を示す。 $r$ （相関係数）=0.36  $p$ （統計学的有意差）=1.9

【図3】CH25H遺伝子発現量と%CO肺拡散能力(%DLCO)の相関を表す図である。図中、△はNN群を、□はNE群を、○はNS群を、▲はCE1群を、■はCE2A群を表す。縦軸はCH25H遺伝子発現量を、横軸は%CO肺拡散能力(%DLCO)を示す。 $r$ （相関係数）=-0.81  $p$ （統計学的有意差）=0.0002

【配列表】

<120> Preventive or therapeutic drug for respiratory diseases

< 1 6 0 > 6 8

<211> 816

< 2 1 3 > Human

atgagctgcc	acaactgctc	cgacccccag	gtccttttga	gctccgggca	gctgttccctg	60
cagccccctc	gggaccacct	gaggagctgg	gaggccctcc	tacagtcgcc	cttcttcccg	120
gtcatcttct	ccatcaccac	atacgtgggc	ttttgcctgc	ccttcgttgt	cctggatata	180
ctgtgctcct	gggtgcccgc	cctgcggcgc	tacaagatcc	acctgacttt	ctcgccatcc	240
gcgcagcagc	tgctaccttg	cctggggcag	acctcttacc	agcatgtgat	gtttgtgttc	300
cccggtgacgc	tgctgcattg	ggcccgccagc	ccggccctcc	tgccccacga	agctcccgcag	360
ctgctcctgc	tgctgcacca	catcctgttt	tgcttgcctac	tcttcgacat	ggagttcttc	420
gtgtggcacc	tgctgcacca	caagggtgcc	tggctgtacc	gcaccttcca	caagggtgcac	480
caccagaact	cgtcctcggt	cgcgctggca	acgcagtata	tgagcgctctg	ggaactgttt	540
tctttgggct	tcttcgacat	gatgaacgtc	acactgctcg	ggtgccacc	gctcaccacc	600
ctgaccttcc	acgtgggtcaa	catctggctt	tccgtggagg	accactccgg	ctacaacttc	660
ccttgggtcca	ctcacagact	ggtgcccttc	gggtgggtacg	ggggtgttgt	gcaccacgac	720
ctgcatact	ctcaacttta	ctgcaacttc	gctccgtact	ttacacactg	ggacaaaata	780
ctggggaacgc	tgccggactgc	atctgtccca	gcgcgg			816

 $\langle 211 \rangle$  272

< 2 1 3 > Human

Met	Ser	Cys	His	Asn	Cys	Ser	Asp	Pro	Gln	Val	Leu	Cys	Ser	Ser	Gly
				5					10					15	
Gln	Leu	Phe	Leu	Gln	Pro	Leu	Trp	Asp	His	Leu	Arg	Ser	Trp	Glu	Ala
			20					25					30		
Leu	Leu	Gln	Ser	Pro	Phe	Phe	Pro	Val	Ile	Phe	Ser	Ile	Thr	Thr	Tyr
		35					40					45			
Val	Gly	Phe	Cys	Leu	Pro	Phe	Val	Val	Leu	Asp	Ile	Leu	Cys	Ser	Trp
	50					55					60				
Val	Pro	Ala	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ile	His	Pro	Asp	Phe	Ser	Pro	Ser
65					70				75					80	
Ala	Gln	Gln	Leu	Leu	Pro	Cys	Leu	Gly	Gln	Thr	Leu	Tyr	Gln	His	Val
				85					90					95	

Met	Phe	Val	Phe	Pro	Val	Thr	Leu	Leu	His	Trp	Ala	Arg	Ser	Pro	Ala
			100					105					110		
Leu	Leu	Pro	His	Glu	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	His	His	Ile
		115					120					125			
Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	Leu	Phe	Asp	Met	Glu	Phe	Phe	Val	Trp	His	Leu
	130					135					140				
Leu	His	His	Lys	Val	Pro	Trp	Leu	Tyr	Arg	Thr	Phe	His	Lys	Val	His
145					150				155						160
His	Gln	Asn	Ser	Ser	Ser	Phe	Ala	Leu	Ala	Thr	Gln	Tyr	Met	Ser	Val
			165					170						175	
Trp	Glu	Leu	Phe	Ser	Leu	Gly	Phe	Phe	Asp	Met	Met	Asn	Val	Thr	Leu
			180					185					190		
Leu	Gly	Cys	His	Pro	Leu	Thr	Thr	Leu	Thr	Phe	His	Val	Val	Asn	Ile
	195						200					205			
Trp	Leu	Ser	Val	Glu	Asp	His	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Pro	Trp	Ser	Thr
	210					215					220				
His	Arg	Leu	Val	Pro	Phe	Gly	Trp	Tyr	Gly	Gly	Val	Val	His	His	Asp
225					230				235						240
Leu	His	His	Ser	His	Phe	Asn	Cys	Asn	Phe	Ala	Pro	Tyr	Phe	Thr	His
			245					250						255	
Trp	Asp	Lys	Ile	Leu	Gly	Thr	Leu	Arg	Thr	Ala	Ser	Val	Pro	Ala	Arg
		260					265						270		

<210> 3

<211> 924

<212> DNA

<213> Human

<400> 3

atgcccggggc	aagaactcag	gacgctgaat	ggctctcaga	tgctcctggg	gttgctgggtg	60
ctctcgtggc	tgccgcatgg	ggcgccctg	tctctggccg	aggcgagccg	cgcaagtttc	120
ccgggaccct	cagagttgca	ctccgaagac	tccagattcc	gagagttgcg	gaaacgctac	180
gaggacctgc	taaccaggct	gcggggccaac	cagagctggg	aagattcgaa	caccgacctc	240
gtcccggccc	ctgcagtcgc	gatactcacg	ccagaagtgc	ggctggggatc	cggcgggccac	300
ctgcacctgc	gtatctctcg	ggcgccctt	cctgaggggc	tcccggaggc	ctcccgccct	360
caccggggtc	tgttcgggct	gtcccgcacg	gcgtcaagg	cgtgggacgt	gacacgaccg	420
ctgcggcgtc	agctcagcct	tgcaagaccc	caggcgcccg	cgctgcacct	gcgactgtcg	480
ccgccgccgt	cgcagtcgga	ccaactgctg	gcagaatctt	cgteccgcacg	gccccagctg	540
gagttgcact	tgcggccgca	agccggccagg	ggcgcccgca	gagcgcgctgc	gcgcaacggg	600
gaccactgtc	cgctcggggc	cgggcggttg	tgcggtctgc	acacgggtccg	cgcgtcgtcg	660
gaagacctgg	gctggggccga	ttgggtgctg	tgcgccacggg	aggtgcaagt	gaccatgtgc	720
atcggcgcg	gtccgagcca	gttcggggcg	gcaaacatgc	acgcgcagat	caagacgagc	780
ctgcaccgcc	tgaagcccga	cacgggtgcca	gcgccctgct	gcgtgcccgc	cagctacaat	840
cccatgggtg	tcattcaaaa	gaccgacacc	gggggtgtcgc	tccagacct	tgatgacttg	900
ttagccaaag	actgccactg	cata				924

<210> 4

<211> 308

<212> PRT

<213> Human



<400> 4

Met	Pro	Gly	Gln	Glu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gly	Ser	Gln	Met	Leu	Leu	
				5					10					15		
Val	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Trp	Leu	Pro	His	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	
			20					25					30			
Ala	Glu	Ala	Ser	Arg	Ala	Ser	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Glu	Leu	His	Ser	
		35					40					45				
Glu	Asp	Ser	Arg	Phe	Arg	Glu	Leu	Arg	Lys	Arg	Tyr	Glu	Asp	Leu	Leu	
	50					55					60					
Thr	Arg	Leu	Arg	Ala	Asn	Gln	Ser	Trp	Glu	Asp	Ser	Asn	Thr	Asp	Leu	
	65				70					75					80	
Val	Pro	Ala	Pro	Ala	Val	Arg	Ile	Leu	Thr	Pro	Glu	Val	Arg	Leu	Gly	
			85					90						95		
Ser	Gly	Gly	His	Leu	His	Leu	Arg	Ile	Ser	Arg	Ala	Ala	Leu	Pro	Glu	
			100					105					110			
Gly	Leu	Pro	Glu	Ala	Ser	Arg	Leu	His	Arg	Ala	Leu	Phe	Arg	Leu	Ser	
		115					120					125				
Pro	Thr	Ala	Ser	Arg	Ser	Trp	Asp	Val	Thr	Arg	Pro	Leu	Arg	Arg	Gln	
	130					135					140					
Leu	Ser	Leu	Ala	Arg	Pro	Gln	Ala	Pro	Ala	Leu	His	Leu	Arg	Leu	Ser	
	145				150					155					160	
Pro	Pro	Pro	Ser	Gln	Ser	Asp	Gln	Leu	Leu	Ala	Glu	Ser	Ser	Ser	Ala	
			165					170						175		
Arg	Pro	Gln	Leu	Glu	Leu	His	Leu	Arg	Pro	Gln	Ala	Ala	Arg	Gly	Arg	
			180					185					190			
Arg	Arg	Ala	Arg	Ala	Arg	Asn	Gly	Asp	His	Cys	Pro	Leu	Gly	Pro	Gly	
		195					200					205				
Arg	Cys	Cys	Arg	Leu	His	Thr	Val	Arg	Ala	Ser	Leu	Glu	Asp	Leu	Gly	
	210					215					220					
Trp	Ala	Asp	Trp	Val	Leu	Ser	Pro	Arg	Glu	Val	Gln	Val	Thr	Met	Cys	
	225				230					235					240	
Ile	Gly	Ala	Cys	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Ala	Ala	Asn	Met	His	Ala	Gln	
			245						250					255		
Ile	Lys	Thr	Ser	Leu	His	Arg	Leu	Lys	Pro	Asp	Thr	Val	Pro	Ala	Pro	
			260					265					270			
Cys	Cys	Val	Pro	Ala	Ser	Tyr	Asn	Pro	Met	Val	Leu	Ile	Gln	Lys	Thr	
		275					280					285				
Asp	Thr	Gly	Val	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Asp	Asp	Leu	Leu	Ala	Lys	Asp	
	290					295					300					
Cys	His	Cys	Ile													
305																

<210> 5

<211> 621

<212> DNA

<213> Human

<400> 5

atggctggac ctgccaccca gagcccatg aagctgatgg ccctgcagct gctgctgtgg 60

cacagtgcac	tctggacagt	gcaggaagcc	acccccctgg	gccctgccag	ctccctgccc	120
cagagcttcc	tgctcaagtg	cttagagcaa	gtgaggaaga	tccagggcga	tggcgagcgc	180
ctccaggaga	agctggtgag	tgagtgtgcc	acctacaagc	tgtgccaccc	cgaggagctg	240
gtgctgctcg	gacactctct	gggcatcccc	tgggctcccc	tgagcagctg	ccccagccag	300
gccctgcagc	tggcaggctg	cttgagccaa	ctccatagcg	gccttttcct	ctaccagggg	360
ctcctgcagg	ccctggaagg	gatctcccc	gagttgggtc	ccaccttgga	cacactgcag	420
ctggacgtcg	ccgactttgc	caccaccatc	tggcagcaga	tggagaagact	gggaatggcc	480
cctgccctgc	agccccacca	gggtgccatg	ccggccttcg	cctctgcttt	ccagcgccgg	540
gcaggagggg	tcctgggttg	ctcccattct	cagagcttcc	tggagggtgtc	gtaccgcgtt	600
ctacgccacc	ttgcccagcc	c				621

<210> 6  
 <211> 207  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 6

Met	Ala	Gly	Pro	Ala	Thr	Gln	Ser	Pro	Met	Lys	Leu	Met	Ala	Leu	Gln	
				5					10					15		
Leu	Leu	Leu	Trp	His	Ser	Ala	Leu	Trp	Thr	Val	Gln	Glu	Ala	Thr	Pro	
			20					25					30			
Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu	Lys	Cys	Leu	
		35					40					45				
Glu	Gln	Val	Arg	Lys	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Glu	Lys	
	50					55					60					
Leu	Val	Ser	Glu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Lys	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu	
	65				70					75					80	
Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser	
				85				90						95		
Cys	Pro	Ser	Gln	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His	
			100					105					110			
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile	
	115						120					125				
Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala	
	130					135						140				
Asp	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala	
	145				150				155						160	
Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala	
				165				170						175		
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser	
		180					185						190			
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro		
	195						200					205				

<210> 7  
 <211> 696  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 7

atgaaggagaga	gacggggcccc	ccagccagtc	gtggccagat	gtaagctcgt	tctgggtcggg	60
gacgtgcagt	gtgggaagac	cgcgatgttg	caagtgttag	cgaaggattg	ctatccagag	120
acctatgtgc	ccaccgtgtt	cgaaaattac	acagcctgtt	tggagacaga	ggaacagagg	180
gtggagctta	gtctctggga	tacctcagga	tctccctact	acgataatgt	ccgtccactc	240
tgctacagcg	actcggatgc	agtattacta	tgttttgaca	tcagccgtcc	agagacagtg	300
gacagcgcac	tcaagaagtg	gaggacagaa	atcctagatt	attgtccag	caccgcggtt	360
ttgctcattg	gctgcaagac	agacctgcga	acagacctga	gtactctgat	ggagctgttc	420
caccagaagc	aggcgcccat	ctcctatgag	cagggttgtg	caatagcaaa	gcagctgggt	480
gcagaaatct	acctggaagg	ctcagctttc	acctcagaaa	agagcatcca	cagcatcttt	540
cggacggcat	ccatgctgtg	tctgaacaag	cctagcccac	tgccccagaa	gagccctgtc	600
cgaagcctct	ccaaacgact	gtctccacctc	cccagtcgct	ctgaactcat	ctcttctacc	660
ttcaagaagg	aaaaggccaa	aagctgttcc	attatg			696

 $\langle 400 \rangle \quad 8$

<210> 9  
<211> 744  
<212> DNA  
<213> Human

<400> 9  
atggagagag ccagtctgat ccagaaggcc aagctggcag agcaggccga acgctatgag 60  
gacatggcag ccttcatgaa aggcgccgtg gagaaggggcg aggagctctc ctgcgaagag 120  
cgaaacctgc tctcagtagc ctataagaac gtggtggggcg gccagagggc tgcctggagg 180  
gtgctgtcca gtattgagca gaaaagcaac gaggagggct cggaggagaa ggggcccag 240  
gtgcgtgagt accgggagaa ggtggagact gagctccagg gcgtgtgcga caccgtgctg 300  
ggcctgctgg acagccacct catcaaggag gccggggacg ccgagagccg ggtcttctac 360  
ctgaagatga agggtgacta ctaccgctac ctggccgagg tggccaccgg tgacgacaag 420  
aagcgcatca ttgactcagc ccggtcagcc taccaggagg ccatggacat cagcaagaag 480  
gagatgccgc ccaccaaccc catccgcctg gccctggccc tgaacttttc cgtcttccac 540  
tacgagatcg ccaacagccc cgaggaggcc atctctcttg ccaagaccac tttcgacgag 600  
gccatggctg atctgcacac cctcagcgag gactcctaca aagacagcac cctcatcatg 660  
cagctgctgc gagacaacct gacactgtgg acggccgaca acgccgggga agaggggggc 720  
gaggctcccc aggagcccca gaggc 744

<210> 10  
<211> 248  
<212> PRT  
<213> Human

<400> 10  
Met Glu Arg Ala Ser Leu Ile Gln Lys Ala Lys Leu Ala Glu Gln Ala  
5 10 15  
Glu Arg Tyr Glu Asp Met Ala Ala Phe Met Lys Gly Ala Val Glu Lys  
20 25 30  
Gly Glu Glu Leu Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr  
35 40 45  
Lys Asn Val Val Gly Gly Gln Arg Ala Ala Trp Arg Val Leu Ser Ser  
50 55 60  
Ile Glu Gln Lys Ser Asn Glu Glu Gly Ser Glu Glu Lys Gly Pro Glu  
65 70 75 80  
Val Arg Glu Tyr Arg Glu Lys Val Glu Thr Glu Leu Gln Gly Val Cys  
85 90 95  
Asp Thr Val Leu Gly Leu Leu Asp Ser His Leu Ile Lys Glu Ala Gly  
100 105 110  
Asp Ala Glu Ser Arg Val Phe Tyr Leu Lys Met Lys Gly Asp Tyr Tyr  
115 120 125  
Arg Tyr Leu Ala Glu Val Ala Thr Gly Asp Asp Lys Lys Arg Ile Ile  
130 135 140  
Asp Ser Ala Arg Ser Ala Tyr Gln Glu Ala Met Asp Ile Ser Lys Lys  
145 150 155 160  
Glu Met Pro Pro Thr Asn Pro Ile Arg Leu Gly Leu Ala Leu Asn Phe  
165 170 175  
Ser Val Phe His Tyr Glu Ile Ala Asn Ser Pro Glu Glu Ala Ile Ser  
180 185 190

Leu	Ala	Lys	Thr	Thr	Phe	Asp	Glu	Ala	Met	Ala	Asp	Leu	His	Thr	Leu
		195					200					205			
Ser	Glu	Asp	Ser	Tyr	Lys	Asp	Ser	Thr	Leu	Ile	Met	Gln	Leu	Leu	Arg
	210					215					220				
Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Trp	Thr	Ala	Asp	Asn	Ala	Gly	Glu	Glu	Gly	Gly
225					230					235					240
Glu	Ala	Pro	Gln	Glu	Pro	Gln	Ser								
				245											

<210> 11  
 <211> 819  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 11

atggggtcaga	aggtcactgg	agggatcaag	actgtggaca	tgagggaccc	cacgtacagg	60
cccctgaagc	aggagctcca	gggtctggat	tactgcaagc	ccaccgggct	ggatctgcta	120
ctggacatgc	cccctgtgtc	ctatgatgtc	cagctgctgc	attcatggaa	caacaacgac	180
cgatcgctca	atgtctttgt	gaaggaggac	gacaagctca	tctttcaccg	gcatccgggtg	240
gcccagagca	cggacgctat	cagggggcaaa	gtcgggtata	cccgtgggct	gcacgtgtgg	300
cagatcacgt	gggccatgag	acagcggggc	acacacgccg	tgggtgggggt	ggcgacggca	360
gacgcccccc	tgcactctgt	cgggtacaca	accctcgtgg	ggaataacca	cgagtcctgg	420
ggctgggact	tggggcgcaa	ccggctctac	cacgatggca	agaaccagcc	aagcaaaaaca	480
taccacagcct	ttctggaacc	agatgagaca	ttcattgtcc	ctgactcctt	cctggtagcc	540
ctggacatgg	acgacggggac	tctgagcttc	attgtggatg	gacagtacat	gggagtggct	600
tttcgggggac	tcaagggcaa	aaaactgtat	cctgtagtga	gtgccgtctg	gggccactgt	660
gagatccgaa	tgcgctactt	gaacggactc	gateccgagc	cgtgccgct	catggatttg	720
tgccgtcgct	cgggtgcgcct	ggccctgggg	agggagcgcc	tgggggagat	ccacacgctg	780
ccgctgccgg	cttccctcaa	ggcctacctc	ctctaccag			819

<210> 12  
 <211> 273  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 12

Met	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Gly	Gly	Ile	Lys	Thr	Val	Asp	Met	Arg	Asp
				5					10					15	
Pro	Thr	Tyr	Arg	Pro	Leu	Lys	Gln	Glu	Leu	Gln	Gly	Leu	Asp	Tyr	Cys
			20					25					30		
Lys	Pro	Thr	Arg	Leu	Asp	Leu	Leu	Leu	Asp	Met	Pro	Pro	Val	Ser	Tyr
			35					40					45		
Asp	Val	Gln	Leu	Leu	His	Ser	Trp	Asn	Asn	Asn	Asp	Arg	Ser	Leu	Asn
	50					55					60				
Val	Phe	Val	Lys	Glu	Asp	Asp	Lys	Leu	Ile	Phe	His	Arg	His	Pro	Val
65					70				75						80
Ala	Gln	Ser	Thr	Asp	Ala	Ile	Arg	Gly	Lys	Val	Gly	Tyr	Thr	Arg	Gly
				85					90					95	
Leu	His	Val	Trp	Gln	Ile	Thr	Trp	Ala	Met	Arg	Gln	Arg	Gly	Thr	His
			100					105					110		

Ala	Val	Val	Gly	Val	Ala	Thr	Ala	Asp	Ala	Pro	Leu	His	Ser	Val	Gly
		115					120					125			
Tyr	Thr	Thr	Leu	Val	Gly	Asn	Asn	His	Glu	Ser	Trp	Gly	Trp	Asp	Leu
	130					135					140				
Gly	Arg	Asn	Arg	Leu	Tyr	His	Asp	Gly	Lys	Asn	Gln	Pro	Ser	Lys	Thr
145					150					155					160
Tyr	Pro	Ala	Phe	Leu	Glu	Pro	Asp	Glu	Thr	Phe	Ile	Val	Pro	Asp	Ser
				165					170					175	
Phe	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Met	Asp	Asp	Gly	Thr	Leu	Ser	Phe	Ile	Val
			180						185				190		
Asp	Gly	Gln	Tyr	Met	Gly	Val	Ala	Phe	Arg	Gly	Leu	Lys	Gly	Lys	Lys
		195					200					205			
Leu	Tyr	Pro	Val	Val	Ser	Ala	Val	Trp	Gly	His	Cys	Glu	Ile	Arg	Met
	210					215					220				
Arg	Tyr	Leu	Asn	Gly	Leu	Asp	Pro	Glu	Pro	Leu	Pro	Leu	Met	Asp	Leu
225					230					235					240
Cys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Leu	Ala	Leu	Gly	Arg	Glu	Arg	Leu	Gly	Glu
			245						250					255	
Ile	His	Thr	Leu	Pro	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Lys	Ala	Tyr	Leu	Leu	Tyr
			260					265					270		

Gln

<210> 13

<211> 2370

<212> DNA

<213> Human

<400> 13

atggcctgaac	aagtccttcc	tcaggcctttg	tattttgagca	atatgcggaa	agctgtgaag	60
atacggggaga	gaactccaga	agacattttt	aaacctacta	atgggacat	tcatcatttt	120
aaaaccatgc	accgatacac	actggaaatg	ttcagaactt	gccagttttg	tcctcagttt	180
cgggagatca	tccacaaagc	cctcatcgac	agaaacatcc	aggccaccct	ggaaagccag	240
aagaaactca	actgggtgtcg	agaagtcagg	aagcttgttg	cgttgaaaac	gaacgggtgac	300
ggcaattgcc	tcatgcatgc	cacttctcag	tacatgtggg	gcgttcagga	cacagacttg	360
gtactgagga	aggcgctgtt	cagcacgctc	aaggaaaacag	acacacgcaa	ctttaaattc	420
cgttggaact	tggagtctct	caaatctcag	gaatttgttg	aaacggggct	ttgctatgat	480
actcgggaact	ggaatgatga	atggggacaat	cttatcaaaa	tggcttccac	agacacaccc	540
atggcccga	gtggacttca	gtacaactca	ctggaagaaa	tacacatatt	tgtcctttgc	600
aacatcctca	gaaggccaat	cattgtcatt	tcagacaaaa	tgctaagaag	tttggaatca	660
ggttccaatt	tcgccccctt	gaaagtgggt	ggaatttact	tgcctctcca	ctggcctgcc	720
caggaatgct	acagataccc	cattgtttct	ggctatgaca	gccatcattt	tgtacccttg	780
gtgaccctga	aggacagtgg	gcctgaaatc	cgagctgttc	cacttgttta	cagagaccgg	840
ggaagatttg	aagacttaaa	agttcacttt	ttgacagatc	ctgaaaatga	gatgaaggag	900
aagctcttaa	aagagtactt	aatgggtgata	gaaatccccg	tccaaggctg	ggaccatggc	960
acaactcatc	tcatcaatgc	cgcaaagttg	gatgaagcta	acttaccaaa	agaaatcaat	1020
ctggtagatg	attactttga	acttggttcag	catgagtaca	agaaatggca	ggaaaacagc	1080
gagcagggga	ggagagaggg	gcacgcccag	aatcccatgg	aaccttccgt	gccccagctt	1140
tctctcatgg	atgtaaaatg	tgaaacgccc	aactgcccct	tcttcatgtc	tgtgaacacc	1200
cagcctttat	gccatgagtg	ctcagagagg	cggcaaaaaga	atcaaaaaca	actcccaaag	1260
ctgaactcca	agccggggccc	tgaggggctc	cctggcatgg	cgcctgggggc	ctctcggggga	1320

```

gaagcctatg agcccttggc gtggaaccct gaggagtcca ctgggggggcc tcattcgggc 1380
ccaccgacag caccagccc ttttctgttc agtgagacca ctgccatgaa gtgcaggagc 1440
cccggctgcc ctttcacact gaatgtgcag cacaacggat tttgtgaacg ttgccacaac 1500
gcccggcaac ttacgccag ccacgcccc gaccacacaa ggcaacttga tcccgggaag 1560
tgccaagcct gcctccagga tgftaccagg acattttaat ggatctgcag tacttgcttc 1620
aaaaggacta cagcagagge ctcctccagc ctcagcacca gcctccctcc ttcctgtcac 1680
cagcgttcca agtcagatcc ctcgcggctc gtccggagcc cctccccgca ttcttgccac 1740
agagctggaa acgacgcccc tgctggctgc ctgtctcaag ctgcacggac tcctggggac 1800
aggacgggga cgagcaagtg cagaaaagcc ggctgcgtgt attttgggac tccagaaaac 1860
aagggccttt gcacactgtg ttctatcgag tacagagaaa acaaacattt tgctgctgcc 1920
tcagggaag tcagtcacc agcgtccagg ttccagaaca ccattccgtg cctggggagg 1980
gaatgcggca cccttgggaag caccatgttt gaaggatact gccagaagtg ttctattgaa 2040
gctcagaatc agagatttca tgaggccaaa aggacagaag agcaactgag atcgagccag 2100
cgcagagatg tgcttcgaac cacacaaagc acctcaaggc ccaagtgcgc ccgggcctcc 2160
tgcaagaaca tcctggcctg ccgcagcgag gagctctgca tggagtgtca gcatcccaac 2220
cagaggatgg gccctggggc ccaccggggg gagcctgccc ccgaagacc cccaagcag 2280
cgttgccggg cccccgcctg tgatcatttt ggcaatgcca agtgcaacgg ctactgcaac 2340
gaatgctttc agttcaagca gatgtatggc 2370

```

<210> 14  
 <211> 790  
 <212> PRT  
 <213> Human

```

<400> 14
Met Ala Glu Gln Val Leu Pro Gln Ala Leu Tyr Leu Ser Asn Met Arg
      5              10              15
Lys Ala Val Lys Ile Arg Glu Arg Thr Pro Glu Asp Ile Phe Lys Pro
      20              25              30
Thr Asn Gly Ile Ile His His Phe Lys Thr Met His Arg Tyr Thr Leu
      35              40              45
Glu Met Phe Arg Thr Cys Gln Phe Cys Pro Gln Phe Arg Glu Ile Ile
      50              55              60
His Lys Ala Leu Ile Asp Arg Asn Ile Gln Ala Thr Leu Glu Ser Gln
      65              70              75              80
Lys Lys Leu Asn Trp Cys Arg Glu Val Arg Lys Leu Val Ala Leu Lys
      85              90              95
Thr Asn Gly Asp Gly Asn Cys Leu Met His Ala Thr Ser Gln Tyr Met
      100             105             110
Trp Gly Val Gln Asp Thr Asp Leu Val Leu Arg Lys Ala Leu Phe Ser
      115             120             125
Thr Leu Lys Glu Thr Asp Thr Arg Asn Phe Lys Phe Arg Trp Gln Leu
      130             135             140
Glu Ser Leu Lys Ser Gln Glu Phe Val Glu Thr Gly Leu Cys Tyr Asp
      145             150             155             160
Thr Arg Asn Trp Asn Asp Glu Trp Asp Asn Leu Ile Lys Met Ala Ser
      165             170             175
Thr Asp Thr Pro Met Ala Arg Ser Gly Leu Gln Tyr Asn Ser Leu Glu
      180             185             190
Glu Ile His Ile Phe Val Leu Cys Asn Ile Leu Arg Arg Pro Ile Ile

```



		195				200				205						
Val	Ile	Ser	Asp	Lys	Met	Leu	Arg	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Ser	Asn	Phe	
	210					215					220					
Ala	Pro	Leu	Lys	Val	Gly	Gly	Ile	Tyr	Leu	Pro	Leu	His	Trp	Pro	Ala	
225					230					235					240	
Gln	Glu	Cys	Tyr	Arg	Tyr	Pro	Ile	Val	Leu	Gly	Tyr	Asp	Ser	His	His	
				245					250					255		
Phe	Val	Pro	Leu	Val	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Pro	Glu	Ile	Arg	Ala	
			260					265					270			
Val	Pro	Leu	Val	Asn	Arg	Asp	Arg	Gly	Arg	Phe	Glu	Asp	Leu	Lys	Val	
	275					280					285					
His	Phe	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Asn	Glu	Met	Lys	Glu	Lys	Leu	Leu	Lys	
	290					295					300					
Glu	Tyr	Leu	Met	Val	Ile	Glu	Ile	Pro	Val	Gln	Gly	Trp	Asp	His	Gly	
305					310					315					320	
Thr	Thr	His	Leu	Ile	Asn	Ala	Ala	Lys	Leu	Asp	Glu	Ala	Asn	Leu	Pro	
				325					330					335		
Lys	Glu	Ile	Asn	Leu	Val	Asp	Asp	Tyr	Phe	Glu	Leu	Val	Gln	His	Glu	
			340					345					350			
Tyr	Lys	Lys	Trp	Gln	Glu	Asn	Ser	Glu	Gln	Gly	Arg	Arg	Glu	Gly	His	
	355					360						365				
Ala	Gln	Asn	Pro	Met	Glu	Pro	Ser	Val	Pro	Gln	Leu	Ser	Leu	Met	Asp	
	370					375					380					
Val	Lys	Cys	Glu	Thr	Pro	Asn	Cys	Pro	Phe	Phe	Met	Ser	Val	Asn	Thr	
385					390					395					400	
Gln	Pro	Leu	Cys	His	Glu	Cys	Ser	Glu	Arg	Arg	Gln	Lys	Asn	Gln	Asn	
				405					410					415		
Lys	Leu	Pro	Lys	Leu	Asn	Ser	Lys	Pro	Gly	Pro	Glu	Gly	Leu	Pro	Gly	
		420						425					430			
Met	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Arg	Gly	Glu	Ala	Tyr	Glu	Pro	Leu	Ala	Trp	
	435					440					445					
Asn	Pro	Glu	Glu	Ser	Thr	Gly	Gly	Pro	His	Ser	Ala	Pro	Pro	Thr	Ala	
	450					455					460					
Pro	Ser	Pro	Phe	Leu	Phe	Ser	Glu	Thr	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Arg	Ser	
465					470					475					480	
Pro	Gly	Cys	Pro	Phe	Thr	Leu	Asn	Val	Gln	His	Asn	Gly	Phe	Cys	Glu	
				485					490					495		
Arg	Cys	His	Asn	Ala	Arg	Gln	Leu	His	Ala	Ser	His	Ala	Pro	Asp	His	
			500					505					510			
Thr	Arg	His	Leu	Asp	Pro	Gly	Lys	Cys	Gln	Ala	Cys	Leu	Gln	Asp	Val	
	515					520						525				
Thr	Arg	Thr	Phe	Asn	Gly	Ile	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Lys	Arg	Thr	Thr	
	530					535					540					
Ala	Glu	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser	Leu	Pro	Pro	Ser	Cys	His	
545					550					555					560	
Gln	Arg	Ser	Lys	Ser	Asp	Pro	Ser	Arg	Leu	Val	Arg	Ser	Pro	Ser	Pro	
				565					570					575		
His	Ser	Cys	His	Arg	Ala	Gly	Asn	Asp	Ala	Pro	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	
			580					585					590			
Gln	Ala	Ala	Arg	Thr	Pro	Gly	Asp	Arg	Thr	Gly	Thr	Ser	Lys	Cys	Arg	

	595					600						605					
Lys	Ala	Gly	Cys	Val	Tyr	Phe	Gly	Thr	Pro	Glu	Asn	Lys	Gly	Phe	Cys		
	610						615					620					
Thr	Leu	Cys	Phe	Ile	Glu	Tyr	Arg	Glu	Asn	Lys	His	Phe	Ala	Ala	Ala		
625					630					635					640		
Ser	Gly	Lys	Val	Ser	Pro	Thr	Ala	Ser	Arg	Phe	Gln	Asn	Thr	Ile	Pro		
			645						650					655			
Cys	Leu	Gly	Arg	Glu	Cys	Gly	Thr	Leu	Gly	Ser	Thr	Met	Phe	Glu	Gly		
		660					665					670					
Tyr	Cys	Gln	Lys	Cys	Phe	Ile	Glu	Ala	Gln	Asn	Gln	Arg	Phe	His	Glu		
	675					680					685						
Ala	Lys	Arg	Thr	Glu	Glu	Gln	Leu	Arg	Ser	Ser	Gln	Arg	Arg	Asp	Val		
	690					695					700						
Pro	Arg	Thr	Thr	Gln	Ser	Thr	Ser	Arg	Pro	Lys	Cys	Ala	Arg	Ala	Ser		
705				710					715					720			
Cys	Lys	Asn	Ile	Leu	Ala	Cys	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Cys	Met	Glu	Cys		
		725					730						735				
Gln	His	Pro	Asn	Gln	Arg	Met	Gly	Pro	Gly	Ala	His	Arg	Gly	Glu	Pro		
		740					745				750						
Ala	Pro	Glu	Asp	Pro	Pro	Lys	Gln	Arg	Cys	Arg	Ala	Pro	Ala	Cys	Asp		
	755						760				765						
His	Phe	Gly	Asn	Ala	Lys	Cys	Asn	Gly	Tyr	Cys	Asn	Glu	Cys	Phe	Gln		
	770				775						780						
Phe	Lys	Gln	Met	Tyr	Gly												
785					790												

<210> 15

<211> 831

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

atgatcatct	taattttactt	atttctctttg	ctatgggaag	acactcaagg	atggggattc	60
aaggatggaa	tttttcataa	ctccatatgg	cttgaacgag	cagccggtgt	gtaccacaga	120
gaagcacggg	ctggcaaata	caagctcacc	tacgcagaag	ctaaggcggg	gtgtgaattt	180
gaaggcggcc	atctcgcaac	ttacaagcag	ctagaggcag	ccagaaaaat	tggatttcat	240
gtctgtgctg	ctggatggat	ggctaagggc	agagttggat	accccatgtg	gaagccaggg	300
cccaactgtg	gattttggaaa	aactggcatt	attgattatg	gaatccgtct	caataggagt	360
gaaagatggg	atgcctattg	ctacaaccca	cacgcaaagg	agtgtggtgg	cgtctttaca	420
gatccaaagc	aaatttttta	atctccaggc	ttcccaaattg	agtacgaaga	taaccaaatc	480
tgctactggc	acattagact	caagtatggt	cagcgtattc	acctgagttt	tttagatttt	540
gaccttgaag	atgaccaggg	ttgcttggct	gattatgttg	aaatatatga	cagttacgat	600
gatgtccatg	gctttgtggg	aagatactgt	ggagatgagc	ttccagatga	catcatcagt	660
acaggaaatg	tcatgacctt	gaagtttcta	agtgatgctt	cagtgcagagc	tggaggtttc	720
caaatacaat	atgttgcaat	ggatcctgta	tccaaatcca	gtcaaggaaa	aaatacaagt	780
actacttcta	ctggaaataa	aaacttttta	gctggaagat	ttagccactt	a	831

<210> 16

<211> 277

<212> PRT

<213> Human

<400> 16

```
Met Ile Ile Leu Ile Tyr Leu Phe Leu Leu Leu Trp Glu Asp Thr Gln
      5                                10                        15
Gly Trp Gly Phe Lys Asp Gly Ile Phe His Asn Ser Ile Trp Leu Glu
      20                        25                        30
Arg Ala Ala Gly Val Tyr His Arg Glu Ala Arg Ser Gly Lys Tyr Lys
      35                        40                        45
Leu Thr Tyr Ala Glu Ala Lys Ala Val Cys Glu Phe Glu Gly Gly His
      50                        55                        60
Leu Ala Thr Tyr Lys Gln Leu Glu Ala Ala Arg Lys Ile Gly Phe His
      65                        70                        75                        80
Val Cys Ala Ala Gly Trp Met Ala Lys Gly Arg Val Gly Tyr Pro Ile
      85                        90                        95
Val Lys Pro Gly Pro Asn Cys Gly Phe Gly Lys Thr Gly Ile Ile Asp
      100                        105                        110
Tyr Gly Ile Arg Leu Asn Arg Ser Glu Arg Trp Asp Ala Tyr Cys Tyr
      115                        120                        125
Asn Pro His Ala Lys Glu Cys Gly Gly Val Phe Thr Asp Pro Lys Gln
      130                        135                        140
Ile Phe Lys Ser Pro Gly Phe Pro Asn Glu Tyr Glu Asp Asn Gln Ile
      145                        150                        155                        160
Cys Tyr Trp His Ile Arg Leu Lys Tyr Gly Gln Arg Ile His Leu Ser
      165                        170                        175
Phe Leu Asp Phe Asp Leu Glu Asp Asp Pro Gly Cys Leu Ala Asp Tyr
      180                        185                        190
Val Glu Ile Tyr Asp Ser Tyr Asp Asp Val His Gly Phe Val Gly Arg
      195                        200                        205
Tyr Cys Gly Asp Glu Leu Pro Asp Asp Ile Ile Ser Thr Gly Asn Val
      210                        215                        220
Met Thr Leu Lys Phe Leu Ser Asp Ala Ser Val Thr Ala Gly Gly Phe
      225                        230                        235                        240
Gln Ile Lys Tyr Val Ala Met Asp Pro Val Ser Lys Ser Ser Gln Gly
      245                        250                        255
Lys Asn Thr Ser Thr Thr Ser Thr Gly Asn Lys Asn Phe Leu Ala Gly
      260                        265                        270
Arg Phe Ser His Leu
      275
```

<210> 17

<211> 468

<212> DNA

<213> Human

<400> 17

```
atgtgtcact ctcgcagctg ccacccgacc atgaccatcc tgcaggcccc gaccccgggc      60
ccctccacca tccggggacc ccgggcggggc tccgggtcctg agatcttcac cttcgacct      120
ctcccgaggc ccgcagcggc ccctgcccgg cgccccagcg cctctcgcgg gcaccgaaag      180
cgcagccgca gggttctcta ccctcgagtg gtccggcgcc agctgccagt cgaggaaccg      240
```

a a c c c a g c c a	a a a g g c t t c t	c t t t c t g c t g	c t c a c c a t c g	t c t t c t g c c a	g a t c c t g a t g	300
g c t g a a g a g g	g t g t g c c g g c	g c c c c t g c c t	c c a g a g g a c g	c c c c t a a c g c	c g c a t c c c t g	360
g c g c c c a c c c	c t g t g t c c c c	c g t c c t c g a g	c c c t t t a a t c	t g a c t t c g g a	g c c c t c g g a c	420
t a c g c t c t g g	a c c t c a g c a c	t t t c c t c c a g	c a a c a c c c g g	c c g c c t t c		468

 $\langle 400 \rangle$  18

$\langle 210 \rangle$	19
$\langle 211 \rangle$	495
$\langle 212 \rangle$	DNA
$\langle 213 \rangle$	Human

atgacttttgg	aggaattctc	ggctggagag	cagaagaccg	aaaggatgga	taagggtgggg	60
gatgccctgg	aggaagtgtc	cagcaaaagcc	ctgagtcagc	gcacgatcac	tgtcgggggtg	120
tacgaagcgg	ccaagctgtc	caacgtcgcac	cccgataacg	tgggtgttgtg	cctgctggcgc	180
gcggacgagg	acgacgcacg	agatgttggt	ctgcagatcc	acttcaccc	gatccaggcgc	240
ttttgctgcg	agaacgacat	caacatcctg	cgcgtcagca	accggggccgc	gctggcggag	300
ctcctgctct	tggagaccga	cgcctggccc	gcggcgcagcg	agggcgcgcga	gcagccccgc	360
gacctgcact	gcgtgctggt	gacgaatcca	cattcatctc	aatggaaggga	tcttgcccta	420
agtcaactta	tttgtttttg	ccgggaaagt	cgtacatgg	atcaatgggt	tccagtgatt	480
aatctccctg	aacgg					495

<212> PRT  
<213> Human

<400> 20

Met	Thr	Leu	Glu	Glu	Phe	Ser	Ala	Gly	Glu	Gln	Lys	Thr	Glu	Arg	Met	
				5					10					15		
Asp	Lys	Val	Gly	Asp	Ala	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Ser	Lys	Ala	Leu	Ser	
			20					25					30			
Gln	Arg	Thr	Ile	Thr	Val	Gly	Val	Tyr	Glu	Ala	Ala	Lys	Leu	Leu	Asn	
		35					40					45				
Val	Asp	Pro	Asp	Asn	Val	Val	Leu	Cys	Leu	Leu	Ala	Ala	Asp	Glu	Asp	
	50					55					60					
Asp	Asp	Arg	Asp	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	His	Phe	Thr	Leu	Ile	Gln	Ala	
65					70					75					80	
Phe	Cys	Cys	Glu	Asn	Asp	Ile	Asn	Ile	Leu	Arg	Val	Ser	Asn	Pro	Gly	
				85					90					95		
Arg	Leu	Ala	Glu	Leu	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr	Asp	Ala	Gly	Pro	Ala	Ala	
			100					105					110			
Ser	Glu	Gly	Ala	Glu	Gln	Pro	Pro	Asp	Leu	His	Cys	Val	Leu	Val	Thr	
		115					120					125				
Asn	Pro	His	Ser	Ser	Gln	Trp	Lys	Asp	Pro	Ala	Leu	Ser	Gln	Leu	Ile	
	130					135					140					
Cys	Phe	Cys	Arg	Glu	Ser	Arg	Tyr	Met	Asp	Gln	Trp	Val	Pro	Val	Ile	
145					150					155					160	
Asn	Leu	Pro	Glu	Arg												
				165												

<210> 21  
<211> 480  
<212> DNA  
<213> Human

<400> 21

atgacgctgg	aagagctcgt	ggcgtgcgac	aacgcggcgc	agaagatgca	gacggtgacc	60
gccgcgggtgg	aggagctttt	ggtggccgct	cagcgccagg	atcgccctcac	agtggggggtg	120
tacgagtcgg	ccaagttgat	gaatgtggac	ccagacagcg	tggtcctctg	cctcttggcc	180
attgacgagg	aggaggagga	tgacatcgcc	ctgcaaatcc	acttcacgct	catccagtcc	240
ttctgctgtg	acaacgacat	caacatcggt	cgggtgtcgg	gcatgcagcg	cctggcgccag	300
ctcctgggag	agccggccga	gaccaggggc	accaccgagg	cccagagacct	gcattgtctc	360
ctggtcacga	accctcacac	ggacgcctgg	aagagccacg	gcttggtgga	ggtggccagc	420
tactgcgaag	aaagccgggg	caacaaccag	tgggtcccct	acatctctct	tcaggaacgc	480

<210> 22  
<211> 160  
<212> PRT  
<213> Human

<400> 22

Met	Thr	Leu	Glu	Glu	Leu	Val	Ala	Cys	Asp	Asn	Ala	Ala	Gln	Lys	Met	
				5					10					15		

Gln	Thr	Val	Thr	Ala	Ala	Val	Glu	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Gln	Arg
			20					25					30		
Gln	Asp	Arg	Leu	Thr	Val	Gly	Val	Tyr	Glu	Ser	Ala	Lys	Leu	Met	Asn
		35					40					45			
Val	Asp	Pro	Asp	Ser	Val	Val	Leu	Cys	Leu	Leu	Ala	Ile	Asp	Glu	Glu
	50					55					60				
Glu	Glu	Asp	Asp	Ile	Ala	Leu	Gln	Ile	His	Phe	Thr	Leu	Ile	Gln	Ser
65					70				75					80	
Phe	Cys	Cys	Asp	Asn	Asp	Ile	Asn	Ile	Val	Arg	Val	Ser	Gly	Met	Gln
			85					90						95	
Arg	Leu	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Glu	Pro	Ala	Glu	Thr	Gln	Gly	Thr	Thr
			100					105					110		
Glu	Ala	Arg	Asp	Leu	His	Cys	Leu	Leu	Val	Thr	Asn	Pro	His	Thr	Asp
	115						120					125			
Ala	Trp	Lys	Ser	His	Gly	Leu	Val	Glu	Val	Ala	Ser	Tyr	Cys	Glu	Glu
	130					135					140				
Ser	Arg	Gly	Asn	Asn	Gln	Trp	Val	Pro	Tyr	Ile	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg
145					150					155					160

<210> 23

<211> 531

<212> DNA

<213> Human

<400> 23

atggaaatct	gcagagggcct	ccgcagtcac	ctaatactc	tcctcctctt	cctgttccat	60
tcagagacga	tctgccgacc	ctctgggaga	aaatccagca	agatgcaagc	cttcagaatc	120
tgggatgtta	accagaagac	cttctatctg	aggaacaacc	aactagtgtg	tggatacttg	180
caaggaccaa	atgtcaatct	agaagaaaag	atagatgtgg	tacccattga	gcctcatgct	240
ctgttcttgg	gaatccatgg	agggaagatg	tgcctgtcct	gtgtcaagtc	tggatgatgag	300
accagactcc	agctggaggc	agttaacatc	actgacctga	gcgagaacag	aaagcaggac	360
aagcgtttcg	ccttcacccg	ctcagacagc	ggccccacca	ccagttttga	gtctgccgcc	420
tgccccgggt	ggttcctctg	cacagcgcgt	gaagctgacc	agcccgtcag	cctcaccaat	480
atgcctgacg	aaggcgtcat	ggtcacccaaa	ttctacttcc	aggaggacga	g	531

<210> 24

<211> 177

<212> PRT

<213> Human

<400> 24

Met	Glu	Ile	Cys	Arg	Gly	Leu	Arg	Ser	His	Leu	Ile	Thr	Leu	Leu	Leu
			5					10					15		
Phe	Leu	Phe	His	Ser	Glu	Thr	Ile	Cys	Arg	Pro	Ser	Gly	Arg	Lys	Ser
			20					25				30			
Ser	Lys	Met	Gln	Ala	Phe	Arg	Ile	Trp	Asp	Val	Asn	Gln	Lys	Thr	Phe
	35						40				45				
Tyr	Leu	Arg	Asn	Asn	Gln	Leu	Val	Ala	Gly	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Asn
	50					55					60				
Val	Asn	Leu	Glu	Glu	Lys	Ile	Asp	Val	Val	Pro	Ile	Glu	Pro	His	Ala

65					70					75					80
Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	His	Gly	Gly	Lys	Met	Cys	Leu	Ser	Cys	Val	Lys
				85					90					95	
Ser	Gly	Asp	Glu	Thr	Arg	Leu	Gln	Leu	Glu	Ala	Val	Asn	Ile	Thr	Asp
			100					105					110		
Leu	Ser	Glu	Asn	Arg	Lys	Gln	Asp	Lys	Arg	Phe	Ala	Phe	Ile	Arg	Ser
		115					120					125			
Asp	Ser	Gly	Pro	Thr	Thr	Ser	Phe	Glu	Ser	Ala	Ala	Cys	Pro	Gly	Trp
	130					135					140				
Phe	Leu	Cys	Thr	Ala	Met	Glu	Ala	Asp	Gln	Pro	Val	Ser	Leu	Thr	Asn
145					150				155						160
Met	Pro	Asp	Glu	Gly	Val	Met	Val	Thr	Lys	Phe	Tyr	Phe	Gln	Glu	Asp
			165						170					175	
Glu															

<210> 25  
 <211> 594  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 25

atgaccctgc	ggtgccttga	gcccctccggg	aatggcgggg	aagggacgcg	gagccagtgg	60
gggaccgcgg	ggtcggcgga	ggagccatcc	ccgcaggcgg	cgcgtctggc	gaaggccctg	120
cgggagctcg	gtcagacagg	atgggtactgg	ggaagtatga	ctgttaatga	agccaaagag	180
aaattaaaag	aggcaccaga	aggaactttc	ttgattagag	atagctcgca	ttcagactac	240
ctactaacia	tatctgttaa	aacatcagct	ggaccaacta	atcttcgaat	cgaataccaa	300
gacggaaaat	tcagattgga	ctctatcata	tgtgtcaaat	ccaagcttaa	acaatttgac	360
agtgtggttc	atctgatcga	ctactatggt	cagatgtgca	aggataagcg	gacagggtcca	420
gaagccccc	ggaacggcac	tgttcacctt	tatctgacca	aaccgctcta	cacgtcagca	480
ccatctctgc	agcatctctg	taggctcacc	attaacaaat	gtaccgggtgc	catctgggga	540
ctgcctttac	caacaagact	aaaagattac	tiggaagaat	ataaattcca	ggta	594

<210> 26  
 <211> 198  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 26

Met	Thr	Leu	Arg	Cys	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	Asn	Gly	Gly	Glu	Gly	Thr
				5					10					15	
Arg	Ser	Gln	Trp	Gly	Thr	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Glu	Pro	Ser	Pro	Gln
			20					25					30		
Ala	Ala	Arg	Leu	Ala	Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Leu	Gly	Gln	Thr	Gly	Trp
		35					40					45			
Tyr	Trp	Gly	Ser	Met	Thr	Val	Asn	Glu	Ala	Lys	Glu	Lys	Leu	Lys	Glu
	50					55					60				
Ala	Pro	Glu	Gly	Thr	Phe	Leu	Ile	Arg	Asp	Ser	Ser	His	Ser	Asp	Tyr
65					70				75						80
Leu	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Lys	Thr	Ser	Ala	Gly	Pro	Thr	Asn	Leu	Arg
				85					90					95	



Ile	Glu	Tyr	Gln	Asp	Gly	Lys	Phe	Arg	Leu	Asp	Ser	Ile	Ile	Cys	Val	
			100					105					110			
Lys	Ser	Lys	Leu	Lys	Gln	Phe	Asp	Ser	Val	Val	His	Leu	Ile	Asp	Tyr	
		115					120					125				
Tyr	Val	Gln	Met	Cys	Lys	Asp	Lys	Arg	Thr	Gly	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	
	130					135					140					
Asn	Gly	Thr	Val	His	Leu	Tyr	Leu	Thr	Lys	Pro	Leu	Tyr	Thr	Ser	Ala	
145					150					155					160	
Pro	Ser	Leu	Gln	His	Leu	Cys	Arg	Leu	Thr	Ile	Asn	Lys	Cys	Thr	Gly	
				165					170					175		
Ala	Ile	Trp	Gly	Leu	Pro	Leu	Pro	Thr	Arg	Leu	Lys	Asp	Tyr	Leu	Glu	
			180					185					190			
Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln	Val											
		195														

<210> 27  
 <211> 675  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 27

atgggtcaccc	acagcaagtt	tccccgccgcc	gggatgagcc	gccccctgga	caccagcctg	60
cgcctcaaga	ccttcagctc	caagagcgag	taccagctgg	tggtgaacgc	agtgcgcaag	120
ctgcaggaga	gcggcttcta	ctggagcgca	gtgaccggcg	gcgaggcgaa	cctgctgctc	180
agtgccgagc	ccgccggcac	ctttctgata	cgcgacagct	cggaccagcg	ccacttcttc	240
acgctcagcg	tcaagaccca	gtctggggacc	aagaacctgc	gcatccagtg	tgagggggggc	300
agcttctctc	tgcagagcga	tccccggagc	acgcagcccg	tgccccgctt	cgactgcgtg	360
ctcaagctgg	tgtaccacta	catgccgccc	cctggagccc	cctccttccc	ctcgccacct	420
actgaaccct	cctccgaggt	gcccgagcag	ccgtctgccc	agccactccc	tgggagtcct	480
cccagaagag	cctattacat	ctactccggg	ggcgagaaga	tccccctggg	gttgagccgg	540
ccccctctct	ccaacgtggc	cactcttcag	catctctgtc	ggaagaccgt	caacggccac	600
ctggactcct	atgagaaagt	caccagctg	ccggggccca	ttcgggagtt	cctggaccag	660
tacgatgccc	cgctt					675

<210> 28  
 <211> 225  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 28

Met	Val	Thr	His	Ser	Lys	Phe	Pro	Ala	Ala	Gly	Met	Ser	Arg	Pro	Leu	
				5					10					15		
Asp	Thr	Ser	Leu	Arg	Leu	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys	Ser	Glu	Tyr	Gln	
			20					25					30			
Leu	Val	Val	Asn	Ala	Val	Arg	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Phe	Tyr	Trp	
		35					40					45				
Ser	Ala	Val	Thr	Gly	Gly	Glu	Ala	Asn	Leu	Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Pro	
	50					55					60					
Ala	Gly	Thr	Phe	Leu	Ile	Arg	Asp	Ser	Ser	Asp	Gln	Arg	His	Phe	Phe	
65					70					75						80

Thr	Leu	Ser	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Arg	Ile	Gln	
				85					90					95		
Cys	Glu	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Ser	Asp	Pro	Arg	Ser	Thr	Gln	
			100					105					110			
Pro	Val	Pro	Arg	Phe	Asp	Cys	Val	Leu	Lys	Leu	Val	Tyr	His	Tyr	Met	
		115					120					125				
Pro	Pro	Pro	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Pro	Ser	Pro	Pro	Thr	Glu	Pro	Ser	
	130					135					140					
Ser	Glu	Val	Pro	Glu	Gln	Pro	Ser	Ala	Gln	Pro	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	
145					150					155					160	
Pro	Arg	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Ser	Gly	Gly	Glu	Lys	Ile	Pro	Leu	
			165						170				175			
Val	Leu	Ser	Arg	Pro	Leu	Ser	Ser	Asn	Val	Ala	Thr	Leu	Gln	His	Leu	
			180					185					190			
Cys	Arg	Lys	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Asp	Ser	Tyr	Glu	Lys	Val	Thr	
	195						200				205					
Gln	Leu	Pro	Gly	Pro	Ile	Arg	Glu	Phe	Leu	Asp	Gln	Tyr	Asp	Ala	Pro	
	210					215					220					
Leu																
225																

<210> 29  
 <211> 1524  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 29

atgaactgcc	agcagctgtg	gctgggcttc	ctactcccca	tgacagtctc	aggccggggtc	60
ctggggcttg	cagagggtggc	gcccgtggac	tacctgtcac	aatatgggta	cctacagaag	120
cctctagaag	gatctaataa	cttcaagcca	gaagatatca	ccgaggctct	gagagctttt	180
caggaagcat	ctgaacttcc	agtctcaggt	cagctggatg	atgccacaag	ggcccgcattg	240
aggcagcctc	gttgtggcct	agaggatccc	ttcaaccaga	agacccttaa	atacctgttg	300
ctggggccgct	ggagaaaagaa	gcacctgact	ttccgcattc	tgaacctgcc	ctccaccctt	360
ccaccccaca	cagcccgggc	agccctgcgt	caagccttcc	aggactggag	caatgtggct	420
cccttgacct	tccaagaggt	gcaggctggg	gcggctgaca	tccgcctctc	cttccatggc	480
cgccaaagct	cgtactgttc	caatactttt	gatgggcctg	ggagagtcct	ggcccatgcc	540
gacatcccag	agctgggcag	tgtgcacttc	gacgaagacg	agttctggac	tgaggggacc	600
taccgtgggg	tgaacctgcg	catcattgca	gcccattgaag	tggggccatgc	tctggggctt	660
gggcactccc	gatattccca	ggccctcatg	gccccagttc	acgagggcta	ccggcccccac	720
tttaagctgc	accagatga	tgtggcaggg	atccaggctc	tctatggcaa	gaagagtcca	780
gtgataaggg	atgaggaaga	agaagagaca	gagctgcca	ctgtgcccc	agtggccaca	840
gaaccagtc	ccatgccaga	cccttgcagt	agtgaactgg	atgccatgat	gctggggccc	900
cgtgggaaga	cctatgcttt	caagggggac	tatgtgtgga	ctgtatcaga	ttcaggaccg	960
ggcccccttgt	tccgagtgtc	tggccctttg	gaggggctcc	ccggaaacct	ggatgctgct	1020
gtctactcgc	ctcgaacaca	atggattcac	ttcttttaagg	gagacaagg	gtggcgctac	1080
attaatttca	agatgtcttc	tggcttcccc	aagaagctga	atagggtaga	acctaacctg	1140
gatgcagctc	tctattggcc	tctcaaccaa	aagggtgttc	tcttttaagg	ctccgggtac	1200
tggcagtg	acgagctagc	ccgaactgac	ttcagcagct	accccaaacc	aatcaagggt	1260
ttgttttacg	gagtgccaaa	ccagccctcg	gctgctatga	gttggcaaga	tggccgagtc	1320
tacttcttca	agggcaaaagt	ctactggcgc	ctcaaccagc	agcttcgagt	agagaaaggc	1380

tatccagaa	atatctccca	caactggatg	cactgtcgtc	cccggactat	agacactacc	1440
ccatcaggtg	ggaataccac	tccctcaggt	acgggcataa	ccttggatac	cactctctca	1500
gccacagaaa	ccacgtttga	atac				1524

<210> 30

<211> 508

<212> PRT

<213> Human

<400> 30

Met	Asn	Cys	Gln	Gln	Leu	Trp	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Met	Thr	Val	
				5					10					15		
Ser	Gly	Arg	Val	Leu	Gly	Leu	Ala	Glu	Val	Ala	Pro	Val	Asp	Tyr	Leu	
			20					25					30			
Ser	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Leu	Glu	Gly	Ser	Asn	Asn	Phe	
		35					40					45				
Lys	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Glu	Ala	Leu	Arg	Ala	Phe	Gln	Glu	Ala	Ser	
	50					55					60					
Glu	Leu	Pro	Val	Ser	Gly	Gln	Leu	Asp	Asp	Ala	Thr	Arg	Ala	Arg	Met	
	65				70					75					80	
Arg	Gln	Pro	Arg	Cys	Gly	Leu	Glu	Asp	Pro	Phe	Asn	Gln	Lys	Thr	Leu	
			85						90					95		
Lys	Tyr	Leu	Leu	Leu	Gly	Arg	Trp	Arg	Lys	Lys	His	Leu	Thr	Phe	Arg	
		100						105					110			
Ile	Leu	Asn	Leu	Pro	Ser	Thr	Leu	Pro	Pro	His	Thr	Ala	Arg	Ala	Ala	
	115						120					125				
Leu	Arg	Gln	Ala	Phe	Gln	Asp	Trp	Ser	Asn	Val	Ala	Pro	Leu	Thr	Phe	
	130					135					140					
Gln	Glu	Val	Gln	Ala	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile	Arg	Leu	Ser	Phe	His	Gly	
	145				150				155						160	
Arg	Gln	Ser	Ser	Tyr	Cys	Ser	Asn	Thr	Phe	Asp	Gly	Pro	Gly	Arg	Val	
			165						170					175		
Leu	Ala	His	Ala	Asp	Ile	Pro	Glu	Leu	Gly	Ser	Val	His	Phe	Asp	Glu	
		180						185					190			
Asp	Glu	Phe	Trp	Thr	Glu	Gly	Thr	Tyr	Arg	Gly	Val	Asn	Leu	Arg	Ile	
	195						200					205				
Ile	Ala	Ala	His	Glu	Val	Gly	His	Ala	Leu	Gly	Leu	Gly	His	Ser	Arg	
	210					215					220					
Tyr	Ser	Gln	Ala	Leu	Met	Ala	Pro	Val	Tyr	Glu	Gly	Tyr	Arg	Pro	His	
	225				230					235					240	
Phe	Lys	Leu	His	Pro	Asp	Asp	Val	Ala	Gly	Ile	Gln	Ala	Leu	Tyr	Gly	
			245						250					255		
Lys	Lys	Ser	Pro	Val	Ile	Arg	Asp	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Thr	Glu	Leu	
		260						265					270			
Pro	Thr	Val	Pro	Pro	Val	Pro	Thr	Glu	Pro	Ser	Pro	Met	Pro	Asp	Pro	
		275					280					285				
Cys	Ser	Ser	Glu	Leu	Asp	Ala	Met	Met	Leu	Gly	Pro	Arg	Gly	Lys	Thr	
	290					295					300					
Tyr	Ala	Phe	Lys	Gly	Asp	Tyr	Val	Trp	Thr	Val	Ser	Asp	Ser	Gly	Pro	
	305				310					315					320	

Gly	Pro	Leu	Phe	Arg	Val	Ser	Ala	Leu	Trp	Glu	Gly	Leu	Pro	Gly	Asn	
				325					330					335		
Leu	Asp	Ala	Ala	Val	Tyr	Ser	Pro	Arg	Thr	Gln	Trp	Ile	His	Phe	Phe	
		340						345					350			
Lys	Gly	Asp	Lys	Val	Trp	Arg	Tyr	Ile	Asn	Phe	Lys	Met	Ser	Pro	Gly	
		355					360					365				
Phe	Pro	Lys	Lys	Leu	Asn	Arg	Val	Glu	Pro	Asn	Leu	Asp	Ala	Ala	Leu	
	370					375					380					
Tyr	Trp	Pro	Leu	Asn	Gln	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	
385					390					395					400	
Trp	Gln	Trp	Asp	Glu	Leu	Ala	Arg	Thr	Asp	Phe	Ser	Ser	Tyr	Pro	Lys	
			405						410					415		
Pro	Ile	Lys	Gly	Leu	Phe	Thr	Gly	Val	Pro	Asn	Gln	Pro	Ser	Ala	Ala	
		420						425					430			
Met	Ser	Trp	Gln	Asp	Gly	Arg	Val	Tyr	Phe	Phe	Lys	Gly	Lys	Val	Tyr	
	435					440						445				
Trp	Arg	Leu	Asn	Gln	Gln	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Gly	Tyr	Pro	Arg	Asn	
	450					455					460					
Ile	Ser	His	Asn	Trp	Met	His	Cys	Arg	Pro	Arg	Thr	Ile	Asp	Thr	Thr	
465				470					475						480	
Pro	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Thr	Pro	Ser	Gly	Thr	Gly	Ile	Thr	Leu	Asp	
			485					490						495		
Thr	Thr	Leu	Ser	Ala	Thr	Glu	Thr	Thr	Phe	Glu	Tyr					
		500						505								

<210> 31

<211> 942

<212> DNA

<213> Human

<400> 31

atggggcctgg	aggcggcgcg	cgagctggag	tgcgcggcg	tgggcacgct	gctgcgggat	60
ccgcgggagg	cggaacgcac	gctgctgctg	gactgccggc	ccttcctggc	cttctgccgg	120
cgccacgtgc	gcgccgcgcg	gccagtgcc	tggaaacgcg	tgctgcggcg	ccgcgcgcgc	180
ggccctcctg	ccgccgttct	cgcctgcctg	ctgcccgaac	gcgcgctgcg	gacgcgcctg	240
gtccgcgggg	agctggcgcg	ggccgtgggt	ctggacgagg	gcagtgccct	ggtggcgagg	300
ctccggcccc	acagcccggc	tcatgtgctg	ctggccgcgc	tgctgcacga	gaccgcgcgc	360
gggccccactg	ccgtgtactt	cctgcgagga	ggcttcgacg	gcttccagg	ctgctgtccc	420
gatctgtgct	ctgaggcccc	cgcctctgcg	ctgccgccaa	caggggacaa	aaccagccgc	480
tccgactcca	gggctcctgt	ctacgaccag	ggtggccctg	tggagatctt	gcccctacctg	540
ttcctggggca	gctgcagtc	ctcgtcagac	ctgcaggggc	tgcaggcctg	tggcatcaca	600
gccgtccctca	acgtgtccgc	cagctgcccc	aaccactttg	agggcctttt	ccgctacaag	660
agtatccctg	tggaggacaa	ccagatgggt	gagatcagtg	cctgggttcca	ggaggccata	720
ggcttcattg	actgggtgaa	gaacagcgg	ggccgggtgc	tgggtgcactg	ccaggcgggt	780
atctcgcgct	ctgccaccat	ctgtctggca	tacctcatgc	agagtcgccg	tgtgcggctg	840
gacgaggcct	ttgacttcgt	taagcagcgc	cgggggggtca	tctccccc	cttcagtttc	900
atgggggcagc	tgctgcagtt	tgagaccag	gtgctgtgtc	ac		942

<210> 32

<211> 314

<212> PRT  
<213> Human

<400> 32

Met	Gly	Leu	Glu	Ala	Ala	Arg	Glu	Leu	Glu	Cys	Ala	Ala	Leu	Gly	Thr	
				5					10					15		
Leu	Leu	Arg	Asp	Pro	Arg	Glu	Ala	Glu	Arg	Thr	Leu	Leu	Leu	Asp	Cys	
			20					25					30			
Arg	Pro	Phe	Leu	Ala	Phe	Cys	Arg	Arg	His	Val	Arg	Ala	Ala	Arg	Pro	
		35					40					45				
Val	Pro	Trp	Asn	Ala	Leu	Leu	Arg	Arg	Arg	Ala	Arg	Gly	Pro	Pro	Ala	
	50					55					60					
Ala	Val	Leu	Ala	Cys	Leu	Leu	Pro	Asp	Arg	Ala	Leu	Arg	Thr	Arg	Leu	
65					70					75					80	
Val	Arg	Gly	Glu	Leu	Ala	Arg	Ala	Val	Val	Leu	Asp	Glu	Gly	Ser	Ala	
				85					90					95		
Ser	Val	Ala	Glu	Leu	Arg	Pro	Asp	Ser	Pro	Ala	His	Val	Leu	Leu	Ala	
			100					105					110			
Ala	Leu	Leu	His	Glu	Thr	Arg	Ala	Gly	Pro	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Leu	
	115						120					125				
Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Gly	Phe	Gln	Gly	Cys	Cys	Pro	Asp	Leu	Cys	Ser	
	130					135					140					
Glu	Ala	Pro	Ala	Pro	Ala	Leu	Pro	Pro	Thr	Gly	Asp	Lys	Thr	Ser	Arg	
145					150					155					160	
Ser	Asp	Ser	Arg	Ala	Pro	Val	Tyr	Asp	Gln	Gly	Gly	Pro	Val	Glu	Ile	
			165					170						175		
Leu	Pro	Tyr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ser	Cys	Ser	His	Ser	Ser	Asp	Leu	Gln	
			180					185					190			
Gly	Leu	Gln	Ala	Cys	Gly	Ile	Thr	Ala	Val	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Ser	
	195						200					205				
Cys	Pro	Asn	His	Phe	Glu	Gly	Leu	Phe	Arg	Tyr	Lys	Ser	Ile	Pro	Val	
	210					215					220					
Glu	Asp	Asn	Gln	Met	Val	Glu	Ile	Ser	Ala	Trp	Phe	Gln	Glu	Ala	Ile	
225					230					235					240	
Gly	Phe	Ile	Asp	Trp	Val	Lys	Asn	Ser	Gly	Gly	Arg	Val	Leu	Val	His	
			245						250					255		
Cys	Gln	Ala	Gly	Ile	Ser	Arg	Ser	Ala	Thr	Ile	Cys	Leu	Ala	Tyr	Leu	
			260					265					270			
Met	Gln	Ser	Arg	Arg	Val	Arg	Leu	Asp	Glu	Ala	Phe	Asp	Phe	Val	Lys	
	275						280					285				
Gln	Arg	Arg	Gly	Val	Ile	Ser	Pro	Asn	Phe	Ser	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	
	290					295					300					
Leu	Gln	Phe	Glu	Thr	Gln	Val	Leu	Cys	His							
305					310											

<210> 33  
<211> 1152  
<212> DNA  
<213> Human

<400> 33

```
atgaagggtca cgtcgcctcga cgggcggccag ctgcgcaaga tgctccgcaa ggaggcggcg      60
gcgcgctgcg tgggtgctcga ctgccggccc tatctggcct tcgctgcctc gaacgtgcgc      120
ggctcgcctca acgtcaacct caactcgggt gtgtctgcggc gggcccgggg cggcgcgggtg      180
tcggcgcgct acgtgctgcc cgacgaggcg gcgcgcgcgc ggctcctgca ggagggcggc      240
ggcggcgctcg cggccgttgt ggtgctggac cagggcagcc gccactggca gaagctgcga      300
gaggagagcg ccgcgcgtgt cgtcctcacc tcgctactcg cttgcctacc cggcggccccg      360
cgggtctact tcctcaaagg gggatatgag actttctact cggaatatcc tgagtgttgc      420
gtggatgtaa aacccatttc acaagagaag attgagagtg agagagccct catcagccag      480
tgtggaaaac cagtggtaaa tgtcagctac aggccagctt atgaccaggg tggcccagtt      540
gaaatccttc ccttcctcta ccttggaaagt gcctaccatg catccaagtg cgagttcctc      600
gccaaacttgc acatcacagc cctgctgaat gtctcccgac ggacctccga ggcctgcatg      660
accacacctac actacaaatg gatccctgtg gaagacagcc acacggctga cattagctcc      720
cactttcaag aagcaataga cttcattgac tgtgtcaggg aaaagggagg caaggtcctg      780
gtccactgtg aggctgggat ctcccgttca cccaccatct gcatggctta cttatgaag      840
accaagcagt tccgcctgaa ggaggccttc gattacatca agcagaggag gacatgggtc      900
tcgcccaact ttggcttcat gggccagctc ctgcagtagc aatctgagat cctgccctcc      960
acgcccaacc cccagcctcc ctccctgccaa ggggaggcag caggctcttc actgataggc     1020
catttgcaga cactgagccc tgacatgcag ggtgcctact gcacattccc tgcctcgggtg     1080
ctggcacccg tgcctaccca ctcaacagtc tcagagctca gcagaagccc tgtggcaacg     1140
gccacatcct gc                                     1152
```

<210> 34

<211> 384

<212> PRT

<213> Human

<400> 34

```
Met Lys Val Thr Ser Leu Asp Gly Arg Gln Leu Arg Lys Met Leu Arg
                    5                      10                      15
Lys Glu Ala Ala Ala Arg Cys Val Val Leu Asp Cys Arg Pro Tyr Leu
                    20                      25                      30
Ala Phe Ala Ala Ser Asn Val Arg Gly Ser Leu Asn Val Asn Leu Asn
                    35                      40                      45
Ser Val Val Leu Arg Arg Ala Arg Gly Gly Ala Val Ser Ala Arg Tyr
                    50                      55                      60
Val Leu Pro Asp Glu Ala Ala Arg Ala Arg Leu Leu Gln Glu Gly Gly
                    65                      70                      75                      80
Gly Gly Val Ala Ala Val Val Val Leu Asp Gln Gly Ser Arg His Trp
                    85                      90                      95
Gln Lys Leu Arg Glu Glu Ser Ala Ala Arg Val Val Leu Thr Ser Leu
                    100                     105                     110
Leu Ala Cys Leu Pro Ala Gly Pro Arg Val Tyr Phe Leu Lys Gly Gly
                    115                     120                     125
Tyr Glu Thr Phe Tyr Ser Glu Tyr Pro Glu Cys Cys Val Asp Val Lys
                    130                     135                     140
Pro Ile Ser Gln Glu Lys Ile Glu Ser Glu Arg Ala Leu Ile Ser Gln
                    145                     150                     155                     160
Cys Gly Lys Pro Val Val Asn Val Ser Tyr Arg Pro Ala Tyr Asp Gln
                    165                     170                     175
```

Gly	Gly	Pro	Val	Glu	Ile	Leu	Pro	Phe	Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Ala	Tyr		
			180					185					190				
His	Ala	Ser	Lys	Cys	Glu	Phe	Leu	Ala	Asn	Leu	His	Ile	Thr	Ala	Leu		
		195					200					205					
Leu	Asn	Val	Ser	Arg	Arg	Thr	Ser	Glu	Ala	Cys	Met	Thr	His	Leu	His		
	210					215					220						
Tyr	Lys	Trp	Ile	Pro	Val	Glu	Asp	Ser	His	Thr	Ala	Asp	Ile	Ser	Ser		
225				230						235					240		
His	Phe	Gln	Glu	Ala	Ile	Asp	Phe	Ile	Asp	Cys	Val	Arg	Glu	Lys	Gly		
			245					250						255			
Gly	Lys	Val	Leu	Val	His	Cys	Glu	Ala	Gly	Ile	Ser	Arg	Ser	Pro	Thr		
		260						265					270				
Ile	Cys	Met	Ala	Tyr	Leu	Met	Lys	Thr	Lys	Gln	Phe	Arg	Leu	Lys	Glu		
	275						280					285					
Ala	Phe	Asp	Tyr	Ile	Lys	Gln	Arg	Arg	Ser	Met	Val	Ser	Pro	Asn	Phe		
	290					295					300						
Gly	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Gln	Tyr	Glu	Ser	Glu	Ile	Leu	Pro	Ser		
305				310					315						320		
Thr	Pro	Asn	Pro	Gln	Pro	Pro	Ser	Cys	Gln	Gly	Glu	Ala	Ala	Gly	Ser		
			325					330						335			
Ser	Leu	Ile	Gly	His	Leu	Gln	Thr	Leu	Ser	Pro	Asp	Met	Gln	Gly	Ala		
		340					345				350						
Tyr	Cys	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Val	Leu	Ala	Pro	Val	Pro	Thr	His	Ser		
	355					360					365						
Thr	Val	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Ser	Pro	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Ser	Cys		
	370					375					380						

<210> 35  
 <211> 741  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 35

atgctccaaa	actcagcagt	gcttcttggtg	ctgggtgatca	gtgcttcttgc	aacccatgag	60
gcggagcaga	atgactctgt	gagccccagg	aaatcccgag	tggcggccca	aaactcagct	120
gaagtgggttc	gttgccctcaa	cagtgtctcta	caggtcggct	gcggggcttt	tgcattgcctg	180
gaaaactcca	cctgtgacac	agatgggatg	tatgacatct	gtaaaatcctt	cttgtagcagc	240
gctgctaaat	ttgacactca	gggaaaagca	ttcgtcaaag	agagcttaaa	atgcatcgcc	300
aacgggggtca	cctccaagggt	cttcctcgcc	attcggagggt	gctccacttt	ccaaaggatg	360
attgctgagg	tgcaggaaga	gtgctacagc	aagctgaatg	tgtgcagcat	cgccaagcgg	420
aacctgaag	ccatcactga	ggtcgtccag	ctgcccgaatc	acttctccaa	cagatactat	480
aacagacttg	tccgaagcct	gctggaatgt	gatgaagaca	cagtcagcac	aatcagagac	540
agcctgatgg	agaaaattgg	gcctaacatg	gccagcctct	tccacatcct	gcagacagac	600
cactgtgccc	aaacacaccc	acgagctgac	ttcaacagga	gacgcaccaa	tgagccgcag	660
aagctgaaag	tcctcctcag	gaacctccga	ggtgaggagg	actctccctc	ccacatcaaa	720
cgcacatccc	atgagagtgc	a				741

<210> 36  
 <211> 247  
 <212> PRT

<213> Human

<400> 36

```
Met Leu Gln Asn Ser Ala Val Leu Leu Val Leu Val Ile Ser Ala Ser
      5                      10                      15
Ala Thr His Glu Ala Glu Gln Asn Asp Ser Val Ser Pro Arg Lys Ser
      20                      25                      30
Arg Val Ala Ala Gln Asn Ser Ala Glu Val Val Arg Cys Leu Asn Ser
      35                      40                      45
Ala Leu Gln Val Gly Cys Gly Ala Phe Ala Cys Leu Glu Asn Ser Thr
      50                      55                      60
Cys Asp Thr Asp Gly Met Tyr Asp Ile Cys Lys Ser Phe Leu Tyr Ser
      65                      70                      75                      80
Ala Ala Lys Phe Asp Thr Gln Gly Lys Ala Phe Val Lys Glu Ser Leu
      85                      90                      95
Lys Cys Ile Ala Asn Gly Val Thr Ser Lys Val Phe Leu Ala Ile Arg
      100                      105                      110
Arg Cys Ser Thr Phe Gln Arg Met Ile Ala Glu Val Gln Glu Glu Cys
      115                      120                      125
Tyr Ser Lys Leu Asn Val Cys Ser Ile Ala Lys Arg Asn Pro Glu Ala
      130                      135                      140
Ile Thr Glu Val Val Gln Leu Pro Asn His Phe Ser Asn Arg Tyr Tyr
      145                      150                      155                      160
Asn Arg Leu Val Arg Ser Leu Leu Glu Cys Asp Glu Asp Thr Val Ser
      165                      170                      175
Thr Ile Arg Asp Ser Leu Met Glu Lys Ile Gly Pro Asn Met Ala Ser
      180                      185                      190
Leu Phe His Ile Leu Gln Thr Asp His Cys Ala Gln Thr His Pro Arg
      195                      200                      205
Ala Asp Phe Asn Arg Arg Arg Thr Asn Glu Pro Gln Lys Leu Lys Val
      210                      215                      220
Leu Leu Arg Asn Leu Arg Gly Glu Glu Asp Ser Pro Ser His Ile Lys
      225                      230                      235                      240
Arg Thr Ser His Glu Ser Ala
      245
```

<210> 37

<211> 2580

<212> DNA

<213> Human

<400> 37

```
atggggccct ggggctggaa attgcgctgg accgtcgcct tgctcctcgc cgcggcgggg 60
actgcagtgg gcgacagatg tgaaagaaac gagttccagt gccaaagacgg gaaatgcata 120
tcctacaagt gggctctgcga tggcagcgcct gagtgccagg atggctctga tgagtccag 180
gagacgtgct tgtctgtcac ctgcaaattc ggggacttca gctgtggggg ccgtgtcaac 240
cgctgcattc ctcagttctg gaggtgcgat ggccaagtgg actgcgacaa cggctcagac 300
gagcaaggct gtcccccaa gacgtgctcc caggacgagt ttcgctgcca cgatgggaag 360
tgcattcttc ggcagttcgt ctgtgactca gaccgggact gcttggacgg ctcagacgag 420
gcctcctgcc cgggtgctcac ctgtgggtccc gccagcttcc agtgcaacag ctccacctgc 480
```



```

atccccagc tgtgggacctg cgacaacgac cccgactgcg aagatggctc ggatgagtgg 540
ccgcagcgct gtaggggtct ttacgtgttc caaggggaca gtagcccttg ctgggcttc 600
gagttccact gcctaagtgg cgagtgcata cactccagct ggcgctgtga tggtagggccc 660
gactgcaagg acaaatctga cgaggaaaac tgcgctgtgg ccacctgtcg ccctgacgaa 720
ttccagtgtc ctgatggaaa ctgcatccat ggcagccggc agtgtgaccg ggaatatgac 780
tgcaaggaca tgagcgatga agttggctgc gttaatgtga cactctgcga gggacccaac 840
aagttcaagt gtcacagcgg cgaatgcata accctggaca aagtctgcaa catggctaga 900
gactgccggg actggtcaga tgaacccatc aaagagtgcg ggaccaacga atgcttggac 960
aacaacggcg gctgttccca cgtctgcaat gaccttaaga tcggctacga gtgcctgtgc 1020
cccgacggct tccagctggt ggcccagcga agatgcgaag atatcgatga gtgtcaggat 1080
cccgacacct gcagccagct ctgctgtgaa ctggagggtg gctacaagtg ccagtgtgag 1140
gaaggcttcc agctggaccc ccacacgaag gcctgcaagg ctgtgggctc catcgccctac 1200
ctcttcttca ccaaccggca cgaggtcagg aagatgacgc tggaccggag cgagtacacc 1260
agcctcatcc ccaacctgag gaacgtggtc gctctggaca cggagggtggc cagcaataga 1320
atctactggt ctgacctgtc ccagagaatg atctgcagca cccagcttga cagagcccac 1380
ggcgctctctt cctatgacac cgtcatcagc agggacatcc agggccccga cgggctggct 1440
gtggactgga tccacagcaa catctactgg accgactctg tcctgggcac tgtctctgtt 1500
gcggatacca agggcggtga gaggaaaaac ttattcaggg agaacggctc caagccaagg 1560
gccatcggtg tggatcctgt tcatggcttc atgtactgga ctgactgggg aactcccgcc 1620
aagatcaaga aagggggcct gaatgggtgt gacatctact cgctgggtgac tgaaaacatt 1680
cagtggccca atggcatcac cctagatctc ctcaagtggc gcctctactg ggttgactcc 1740
aaacttcaact ccatctcaag catcgatgtc aatgggggca accggaagac catcttggag 1800
gatgaaaaga ggctggccca ccccttcttc ttggccgtct ttgaggacaa agtatttttg 1860
acagatatca tcaacgaagc ctttttcagt gccaacggcc tcacagggtc cgatgtcaac 1920
ttgttggctg aaaacctact gtcccagag gatattggtc tcttccacaa cctcaccag 1980
ccaagaggag tgaactggtg tgagaggacc accctgagca atggcggctg ccagtatctg 2040
tgccctccctg ccccgagat caacccccac tcgcccgaat ttacctgcgc ctgcccggac 2100
ggcatgctgc tggccaggga catgaggagc tgcctcacag aggctgaggc tgcagtggcc 2160
accagggaga catccaccgt caggctaaag gtcagctcca cagccgtaag gacacagcac 2220
acaaccaccc ggctgttcc cgacacctcc cggtgcctg gggccacccc tgggctcacc 2280
acggtggaga tagtgacaat gtctcaccaa gctctgggcg acgttgctgg cagaggaaat 2340
gagaagaagc ccagtagcgt gagggctctg tccattgtcc tcccacgtg gctcctcgtc 2400
ttcctttgcc tgggggtctt cttctatgg aagaactggc ggcttaagaa catcaacagc 2460
atcaactttg acaaccccgct ctatcagaag accacagagg atgaggteca catttgccac 2520
aaccaggacg gctacagcta cccctcgaga cagatggtea gtctggagga tgacgtggcg 2580

```

<210> 38  
 <211> 860  
 <212> PRT  
 <213> Human

```

<400> 38
Met Gly Pro Trp Gly Trp Lys Leu Arg Trp Thr Val Ala Leu Leu Leu
          5                      10                      15
Ala Ala Ala Gly Thr Ala Val Gly Asp Arg Cys Glu Arg Asn Glu Phe
          20                      25                      30
Gln Cys Gln Asp Gly Lys Cys Ile Ser Tyr Lys Trp Val Cys Asp Gly
          35                      40                      45
Ser Ala Glu Cys Gln Asp Gly Ser Asp Glu Ser Gln Glu Thr Cys Leu
          50                      55                      60

```

Ser	Val	Thr	Cys	Lys	Ser	Gly	Asp	Phe	Ser	Cys	Gly	Gly	Arg	Val	Asn	
65					70					75					80	
Arg	Cys	Ile	Pro	Gln	Phe	Trp	Arg	Cys	Asp	Gly	Gln	Val	Asp	Cys	Asp	
				85					90					95		
Asn	Gly	Ser	Asp	Glu	Gln	Gly	Cys	Pro	Pro	Lys	Thr	Cys	Ser	Gln	Asp	
			100					105					110			
Glu	Phe	Arg	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Cys	Ile	Ser	Arg	Gln	Phe	Val	Cys	
		115					120					125				
Asp	Ser	Asp	Arg	Asp	Cys	Leu	Asp	Gly	Ser	Asp	Glu	Ala	Ser	Cys	Pro	
	130					135					140					
Val	Leu	Thr	Cys	Gly	Pro	Ala	Ser	Phe	Gln	Cys	Asn	Ser	Ser	Thr	Cys	
145					150					155					160	
Ile	Pro	Gln	Leu	Trp	Ala	Cys	Asp	Asn	Asp	Pro	Asp	Cys	Glu	Asp	Gly	
			165					170						175		
Ser	Asp	Glu	Trp	Pro	Gln	Arg	Cys	Arg	Gly	Leu	Tyr	Val	Phe	Gln	Gly	
		180						185					190			
Asp	Ser	Ser	Pro	Cys	Ser	Ala	Phe	Glu	Phe	His	Cys	Leu	Ser	Gly	Glu	
	195					200						205				
Cys	Ile	His	Ser	Ser	Trp	Arg	Cys	Asp	Gly	Gly	Pro	Asp	Cys	Lys	Asp	
	210					215					220					
Lys	Ser	Asp	Glu	Glu	Asn	Cys	Ala	Val	Ala	Thr	Cys	Arg	Pro	Asp	Glu	
225					230					235					240	
Phe	Gln	Cys	Ser	Asp	Gly	Asn	Cys	Ile	His	Gly	Ser	Arg	Gln	Cys	Asp	
			245					250					255			
Arg	Glu	Tyr	Asp	Cys	Lys	Asp	Met	Ser	Asp	Glu	Val	Gly	Cys	Val	Asn	
		260					265						270			
Val	Thr	Leu	Cys	Glu	Gly	Pro	Asn	Lys	Phe	Lys	Cys	His	Ser	Gly	Glu	
	275					280						285				
Cys	Ile	Thr	Leu	Asp	Lys	Val	Cys	Asn	Met	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Asp	
	290				295					300						
Trp	Ser	Asp	Glu	Pro	Ile	Lys	Glu	Cys	Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	
305				310						315					320	
Asn	Asn	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys	Asn	Asp	Leu	Lys	Ile	Gly	Tyr	
			325					330						335		
Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln	Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	
		340						345					350			
Glu	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Gln	Asp	Pro	Asp	Thr	Cys	Ser	Gln	Leu	Cys	
	355						360					365				
Val	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Tyr	Lys	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Phe	Gln	
	370				375						380					
Leu	Asp	Pro	His	Thr	Lys	Ala	Cys	Lys	Ala	Val	Gly	Ser	Ile	Ala	Tyr	
385				390						395					400	
Leu	Phe	Phe	Thr	Asn	Arg	His	Glu	Val	Arg	Lys	Met	Thr	Leu	Asp	Arg	
			405					410					415			
Ser	Glu	Tyr	Thr	Ser	Leu	Ile	Pro	Asn	Leu	Arg	Asn	Val	Val	Ala	Leu	
		420						425				430				
Asp	Thr	Glu	Val	Ala	Ser	Asn	Arg	Ile	Tyr	Trp	Ser	Asp	Leu	Ser	Gln	
	435						440					445				
Arg	Met	Ile	Cys	Ser	Thr	Gln	Leu	Asp	Arg	Ala	His	Gly	Val	Ser	Ser	
	450					455					460					

Tyr	Asp	Thr	Val	Ile	Ser	Arg	Asp	Ile	Gln	Ala	Pro	Asp	Gly	Leu	Ala	
465					470					475						480
Val	Asp	Trp	Ile	His	Ser	Asn	Ile	Tyr	Trp	Thr	Asp	Ser	Val	Leu	Gly	
				485					490						495	
Thr	Val	Ser	Val	Ala	Asp	Thr	Lys	Gly	Val	Lys	Arg	Lys	Thr	Leu	Phe	
			500					505					510			
Arg	Glu	Asn	Gly	Ser	Lys	Pro	Arg	Ala	Ile	Val	Val	Asp	Pro	Val	His	
		515					520					525				
Gly	Phe	Met	Tyr	Trp	Thr	Asp	Trp	Gly	Thr	Pro	Ala	Lys	Ile	Lys	Lys	
	530					535					540					
Gly	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Asp	Ile	Tyr	Ser	Leu	Val	Thr	Glu	Asn	Ile	
545					550					555					560	
Gln	Trp	Pro	Asn	Gly	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Leu	Tyr	
			565					570						575		
Trp	Val	Asp	Ser	Lys	Leu	His	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile	Asp	Val	Asn	Gly	
			580					585					590			
Gly	Asn	Arg	Lys	Thr	Ile	Leu	Glu	Asp	Glu	Lys	Arg	Leu	Ala	His	Pro	
	595						600					605				
Phe	Ser	Leu	Ala	Val	Phe	Glu	Asp	Lys	Val	Phe	Trp	Thr	Asp	Ile	Ile	
	610					615					620					
Asn	Glu	Ala	Ile	Phe	Ser	Ala	Asn	Arg	Leu	Thr	Gly	Ser	Asp	Val	Asn	
625					630					635					640	
Leu	Leu	Ala	Glu	Asn	Leu	Leu	Ser	Pro	Glu	Asp	Met	Val	Leu	Phe	His	
			645						650					655		
Asn	Leu	Thr	Gln	Pro	Arg	Gly	Val	Asn	Trp	Cys	Glu	Arg	Thr	Thr	Leu	
			660					665					670			
Ser	Asn	Gly	Gly	Cys	Gln	Tyr	Leu	Cys	Leu	Pro	Ala	Pro	Gln	Ile	Asn	
	675						680					685				
Pro	His	Ser	Pro	Lys	Phe	Thr	Cys	Ala	Cys	Pro	Asp	Gly	Met	Leu	Leu	
	690					695					700					
Ala	Arg	Asp	Met	Arg	Ser	Cys	Leu	Thr	Glu	Ala	Glu	Ala	Ala	Val	Ala	
705					710					715					720	
Thr	Gln	Glu	Thr	Ser	Thr	Val	Arg	Leu	Lys	Val	Ser	Ser	Thr	Ala	Val	
			725						730					735		
Arg	Thr	Gln	His	Thr	Thr	Thr	Arg	Pro	Val	Pro	Asp	Thr	Ser	Arg	Leu	
		740						745					750			
Pro	Gly	Ala	Thr	Pro	Gly	Leu	Thr	Thr	Val	Glu	Ile	Val	Thr	Met	Ser	
	755					760						765				
His	Gln	Ala	Leu	Gly	Asp	Val	Ala	Gly	Arg	Gly	Asn	Glu	Lys	Lys	Pro	
	770				775						780					
Ser	Ser	Val	Arg	Ala	Leu	Ser	Ile	Val	Leu	Pro	Ile	Val	Leu	Leu	Val	
785					790					795					800	
Phe	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Phe	Leu	Leu	Trp	Lys	Asn	Trp	Arg	Leu	Lys	
			805						810					815		
Asn	Ile	Asn	Ser	Ile	Asn	Phe	Asp	Asn	Pro	Val	Tyr	Gln	Lys	Thr	Thr	
		820						825					830			
Glu	Asp	Glu	Val	His	Ile	Cys	His	Asn	Gln	Asp	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Pro	
	835					840						845				
Ser	Arg	Gln	Met	Val	Ser	Leu	Glu	Asp	Asp	Val	Ala					
	850					855					860					

<210> 39  
<211> 1320  
<212> DNA  
<213> Human

<400> 39  
atggaacaac ggggacagaa cggcccggcc gcttcggggg cccggaaaag gcacggccca 60  
ggacccaggg aggcgcgggg agccaggcct gggctccggg tccccaagac ccttgtgctc 120  
gttgtcgccg cggtcctgct gttgggtctca gctgagcttg ctctgacac ccaacaagac 180  
ctagctcccc agcagagagt ggccccacaa caaaagaggt ccagcccctc agagggattg 240  
tgtccacctg gacaccatat ctcagaagac ggtagagatt gcattctcctg caaatatgga 300  
caggactata gacttcactg gaatgacctc cttttctgct tgcgctgcac cagggtgtgat 360  
tcagggtgaag tggagctaag tccctgcacc acgaccagaa acacagtgtg tcagtgcgaa 420  
gaaggcacct tccgggaaga agattctcct gagatgtgcc ggaagtgccg cacagggtgt 480  
cccagaggga tggctcaagg cggtgattgt acaccctgga gtgacatcga atgtgtccac 540  
aaagaatcag gtacaaagca cagtggggaa gcccagctg tggaggagac ggtgacctcc 600  
agcccaggga ctctgcctc tccctgttct ctctcaggca tcatcatagg agtcacagtt 660  
gcagccgtag tcttgattgt ggctgtgttt gtttgcaagt ctttactgtg gaagaaagtc 720  
cttccctacc tgaaaggcat ctgctcagggt ggtgggtgggg accctgagcg tgtggacaga 780  
agctcacaac gacctggggc tgaggacaat gtcctcaatg agatcgtgag tatcttgacg 840  
cccacccagg tccctgagca ggaaatggaa gtccaggagc cagcagagcc aacagggtgc 900  
aacatgttgt cccccgggga gtcagagcat ctgctggaac cggcagaagc tgaaagggtc 960  
cagaggagga ggctgctggg tccagcaaat gaagggtgat ccactgagac tctgagacag 1020  
tgcttcgatg actttgcaga cttgggtgcc tttgactcct gggagccgct catgaggaag 1080  
ttgggcctca tggacaatga gataaagggt gctaaagctg aggcagcggg ccacaggggac 1140  
accttgtaca cgatgctgat aaagtgggtc aacaaaaccg ggcgagatgc ctctgtccac 1200  
accctgctgg atgccttgga gacgctggga gagagacttg ccaagcagaa gattgaggac 1260  
cacttgttga gctctggaaa gttcatgtat ctagaaggta atgcagactc tgccatgtcc 1320

<210> 40  
<211> 440  
<212> PRT  
<213> Human

<400> 40  
Met Glu Gln Arg Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ala Ser Gly Ala Arg Lys  
5 10 15  
Arg His Gly Pro Gly Pro Arg Glu Ala Arg Gly Ala Arg Pro Gly Leu  
20 25 30  
Arg Val Pro Lys Thr Leu Val Leu Val Val Ala Ala Val Leu Leu Leu  
35 40 45  
Val Ser Ala Glu Ser Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln  
50 55 60  
Gln Arg Val Ala Pro Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu  
65 70 75 80  
Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser  
85 90 95  
Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe  
100 105 110

Cys	Leu	Arg	Cys	Thr	Arg	Cys	Asp	Ser	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Ser	Pro	
		115					120					125				
Cys	Thr	Thr	Thr	Arg	Asn	Thr	Val	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Thr	Phe	
	130					135					140					
Arg	Glu	Glu	Asp	Ser	Pro	Glu	Met	Cys	Arg	Lys	Cys	Arg	Thr	Gly	Cys	
145					150					155						160
Pro	Arg	Gly	Met	Val	Lys	Val	Gly	Asp	Cys	Thr	Pro	Trp	Ser	Asp	Ile	
			165						170					175		
Glu	Cys	Val	His	Lys	Glu	Ser	Gly	Thr	Lys	His	Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	
		180						185					190			
Ala	Val	Glu	Glu	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Ser	Pro	
	195						200					205				
Cys	Ser	Leu	Ser	Gly	Ile	Ile	Ile	Gly	Val	Thr	Val	Ala	Ala	Val	Val	
	210				215						220					
Leu	Ile	Val	Ala	Val	Phe	Val	Cys	Lys	Ser	Leu	Leu	Trp	Lys	Lys	Val	
225					230					235						240
Leu	Pro	Tyr	Leu	Lys	Gly	Ile	Cys	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	
			245						250					255		
Arg	Val	Asp	Arg	Ser	Ser	Gln	Arg	Pro	Gly	Ala	Glu	Asp	Asn	Val	Leu	
		260						265					270			
Asn	Glu	Ile	Val	Ser	Ile	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Val	Pro	Glu	Gln	Glu	
	275					280						285				
Met	Glu	Val	Gln	Glu	Pro	Ala	Glu	Pro	Thr	Gly	Val	Asn	Met	Leu	Ser	
	290				295						300					
Pro	Gly	Glu	Ser	Glu	His	Leu	Leu	Glu	Pro	Ala	Glu	Ala	Glu	Arg	Ser	
305					310					315					320	
Gln	Arg	Arg	Arg	Leu	Leu	Val	Pro	Ala	Asn	Glu	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	
			325						330					335		
Thr	Leu	Arg	Gln	Cys	Phe	Asp	Asp	Phe	Ala	Asp	Leu	Val	Pro	Phe	Asp	
		340						345					350			
Ser	Trp	Glu	Pro	Leu	Met	Arg	Lys	Leu	Gly	Leu	Met	Asp	Asn	Glu	Ile	
	355						360					365				
Lys	Val	Ala	Lys	Ala	Glu	Ala	Ala	Gly	His	Arg	Asp	Thr	Leu	Tyr	Thr	
	370				375						380					
Met	Leu	Ile	Lys	Trp	Val	Asn	Lys	Thr	Gly	Arg	Asp	Ala	Ser	Val	His	
385					390					395						400
Thr	Leu	Leu	Asp	Ala	Leu	Glu	Thr	Leu	Gly	Glu	Arg	Leu	Ala	Lys	Gln	
			405						410					415		
Lys	Ile	Glu	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Lys	Phe	Met	Tyr	Leu	Glu	
		420						425					430			
Gly	Asn	Ala	Asp	Ser	Ala	Met	Ser									
	435					440										

<210> 41

<211> 387

<212> DNA

<213> Human

<400> 41

atggctcggg gctcgctgcg ccggttgctg cggctcctcg tgctggggct ctggctggcg

ttgctgcgct	ccgtggccgg	ggagcaagcg	ccaggcaccg	ccccctgctc	ccgcggcagc	120
tcctggagcg	cggacctgga	caagtgcattg	gactgcgcgt	cttgcagggc	gcgaccgcac	180
agcgacttct	gcctgggctg	cgctgcagca	cctcctgccc	ccttcgggct	gctttggccc	240
atccttgggg	gcgctctgag	cctgaccttc	gtgctggggc	tgccttcttg	ctttttgggtc	300
tggagacgat	gccgcaggag	agagaagttc	accaccccca	tagaggagac	cggcggagag	360
ggctgcccag	ctgtggcgct	gatccag				387

<210> 42  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 42  
 Met Ala Arg Gly Ser Leu Arg Arg Leu Leu Arg Leu Leu Val Leu Gly  
                   5                  10                  15  
 Leu Trp Leu Ala Leu Leu Arg Ser Val Ala Gly Glu Gln Ala Pro Gly  
                   20                  25                  30  
 Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys  
                   35                  40                  45  
 Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys  
                   50                  55                  60  
 Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe Arg Leu Leu Trp Pro  
                   65                  70                  75                  80  
 Ile Leu Gly Gly Ala Leu Ser Leu Thr Phe Val Leu Gly Leu Leu Ser  
                   85                  90                  95  
 Gly Phe Leu Val Trp Arg Arg Cys Arg Arg Arg Glu Lys Phe Thr Thr  
                   100                  105                  110  
 Pro Ile Glu Glu Thr Gly Gly Glu Gly Cys Pro Ala Val Ala Leu Ile  
                   115                  120                  125  
 Gln

<210> 43  
 <211> 1401  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 43  
 atggagtaca tgagcactgg aagtgcacaat aaagaagaga ttgattttatt aattaaacat 60  
 ttaaatgtgt ctgatgtaat agacattatg gaaaaatcttt atgcaagtga agagccagca 120  
 gtttatgaac ccagttctaata gaccatgtgt caagacagta atcaaaacga tgagcgttct 180  
 aagtctctgc tgcttagtgg ccaagaggta ccatggttgt catcagtcag atatggaaact 240  
 gtggaggatt tgcttgcttt tgcaaaccat atatccaaca ctgcaaagca tttttatgga 300  
 caacgaccac aggaatctgg aattttatta aacatgggtca tcaactccca aaatggacgt 360  
 taccaaatag attccgatgt tctcctgata ccctggaagc tgacttacag gaatatgggt 420  
 tctgatttta ttccctcgggg cgccctttgga aagggtatact tggcacaaga tataaagacg 480  
 aagaaaagaa tggcgtgtaa actgatccca gtagatcaat ttaagccatc tgatgtggaa 540  
 atccaggctt gcttcgggca cgagaacatc gcagagctgt atggcgcagt cctgtgggggt 600  
 gaaactgtcc atctctttat ggaagcaggc gaggggagggt ctgttctgga gaaactggag 660  
 agctgtggac caatgagaga atttgaaatt atttggggtga caaagcatgt tctcaaggga 720  
 cttgattttc tacactcaa gaaagtgatc catcatgata ttaaacctag caacattgtt 780

```

ttcatgtcca caaaagctgt tttggtggat tttggcctaa gtgtttcaaat gaccgaagat 840
gtctattttc ctaaggacct ccgaggaaca gagatttaca tgagcccaga ggatcatcctg 900
tgcagggggcc attcaaccaa agcagacatc tacagcctgg gggccacgct catccacatg 960
cagacggggca ccccaccctg ggtgaagcgc taccctcgct cagcctatcc ctcctacctg 1020
tacataatcc acaagcaagc acctccactg gaagacattg cagatgactg cagtccaggg 1080
atgagagagc tgatagaagc ttccctggag agaaaaccca atcaccgccc aagagccgca 1140
gacctactaa aacatgaggc cctgaacccg cccagagagg atcagccacg ctgtcagagt 1200
ctggactctg ccctcttggg gcgcaagagg ctgctgagta ggaaggagct ggaacttcct 1260
gagaacattg ctgattcttc gtgcacagga agcaccgagg aatctgagat gctcaagagg 1320
caacgctctc tctacatcga cctcggcgct ctggctggct acttcaatct tgttcgggga 1380
ccaccaacgc ttgaatatgg c 1401

```

<210> 44

<211> 467

<212> PRT

<213> Human

<400> 44

```

Met Glu Tyr Met Ser Thr Gly Ser Asp Asn Lys Glu Glu Ile Asp Leu
      5              10              15
Leu Ile Lys His Leu Asn Val Ser Asp Val Ile Asp Ile Met Glu Asn
      20              25              30
Leu Tyr Ala Ser Glu Glu Pro Ala Val Tyr Glu Pro Ser Leu Met Thr
      35              40              45
Met Cys Gln Asp Ser Asn Gln Asn Asp Glu Arg Ser Lys Ser Leu Leu
      50              55              60
Leu Ser Gly Gln Glu Val Pro Trp Leu Ser Ser Val Arg Tyr Gly Thr
      65              70              75              80
Val Glu Asp Leu Leu Ala Phe Ala Asn His Ile Ser Asn Thr Ala Lys
      85              90              95
His Phe Tyr Gly Gln Arg Pro Gln Glu Ser Gly Ile Leu Leu Asn Met
      100             105             110
Val Ile Thr Pro Gln Asn Gly Arg Tyr Gln Ile Asp Ser Asp Val Leu
      115             120             125
Leu Ile Pro Trp Lys Leu Thr Tyr Arg Asn Ile Gly Ser Asp Phe Ile
      130             135             140
Pro Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Tyr Leu Ala Gln Asp Ile Lys Thr
      145             150             155             160
Lys Lys Arg Met Ala Cys Lys Leu Ile Pro Val Asp Gln Phe Lys Pro
      165             170             175
Ser Asp Val Glu Ile Gln Ala Cys Phe Arg His Glu Asn Ile Ala Glu
      180             185             190
Leu Tyr Gly Ala Val Leu Trp Gly Glu Thr Val His Leu Phe Met Glu
      195             200             205
Ala Gly Glu Gly Gly Ser Val Leu Glu Lys Leu Glu Ser Cys Gly Pro
      210             215             220
Met Arg Glu Phe Glu Ile Ile Trp Val Thr Lys His Val Leu Lys Gly
      225             230             235             240
Leu Asp Phe Leu His Ser Lys Lys Val Ile His His Asp Ile Lys Pro
      245             250             255

```

Ser	Asn	Ile	Val	Phe	Met	Ser	Thr	Lys	Ala	Val	Leu	Val	Asp	Phe	Gly	
			260					265					270			
Leu	Ser	Val	Gln	Met	Thr	Glu	Asp	Val	Tyr	Phe	Pro	Lys	Asp	Leu	Arg	
		275					280					285				
Gly	Thr	Glu	Ile	Tyr	Met	Ser	Pro	Glu	Val	Ile	Leu	Cys	Arg	Gly	His	
	290					295					300					
Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Ile	His	Met	
305					310					315					320	
Gln	Thr	Gly	Thr	Pro	Pro	Trp	Val	Lys	Arg	Tyr	Pro	Arg	Ser	Ala	Tyr	
			325						330					335		
Pro	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Ile	Ile	His	Lys	Gln	Ala	Pro	Pro	Leu	Glu	Asp	
			340					345					350			
Ile	Ala	Asp	Asp	Cys	Ser	Pro	Gly	Met	Arg	Glu	Leu	Ile	Glu	Ala	Ser	
		355					360					365				
Leu	Glu	Arg	Asn	Pro	Asn	His	Arg	Pro	Arg	Ala	Ala	Asp	Leu	Leu	Lys	
	370					375					380					
His	Glu	Ala	Leu	Asn	Pro	Pro	Arg	Glu	Asp	Gln	Pro	Arg	Cys	Gln	Ser	
385					390					395					400	
Leu	Asp	Ser	Ala	Leu	Leu	Glu	Arg	Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Arg	Lys	Glu	
			405						410					415		
Leu	Glu	Leu	Pro	Glu	Asn	Ile	Ala	Asp	Ser	Ser	Cys	Thr	Gly	Ser	Thr	
			420					425				430				
Glu	Glu	Ser	Glu	Met	Leu	Lys	Arg	Gln	Arg	Ser	Leu	Tyr	Ile	Asp	Leu	
		435					440					445				
Gly	Ala	Leu	Ala	Gly	Tyr	Phe	Asn	Leu	Val	Arg	Gly	Pro	Pro	Thr	Leu	
	450					455					460					
Glu	Tyr	Gly														
465																

<210> 45

<211> 1629

<212> DNA

<213> Human

<400> 45

atggccgcgg	ccaaggccga	gatgcagctg	atgtccccgc	tgcagatctc	tgaccgcgttc	60
ggatcctttc	ctcactcgcc	caccatggac	aactacccta	agctggagga	gatgatgctg	120
ctgagcaacg	gggctcccca	gttcctcggc	gccgccgggg	ccccagaggg	cagcggcagc	180
aacagcagca	gcagcagcag	cgggggcggt	ggaggcggcg	ggggcggcag	caacagcagc	240
agcagcagca	gcaccttcaa	ccctcaggcg	gacacggggc	agcagcccta	cgagcacctg	300
accgcagagt	cttttcttga	catctctctg	aacaacgaga	aggtgctggg	ggagaccagt	360
tacccacagcc	aaaccactcg	actgcccccc	atcacctata	ctggccgcctt	ttccctggag	420
cctgcaccca	acagtggcaa	caccttggtg	cccagagccc	tcttcagctt	ggtcagtggc	480
ctagttagca	tgaccaaccc	accggcctcc	tcgctctcag	caccatctcc	agcggcctcc	540
tccgcctccg	cctcccagag	cccacccctg	agctgcgcag	tgccatccaa	cgacagcagt	600
cccatttact	cagcggcacc	caccttcccc	acgccgaaca	ctgacatttt	ccctgagcca	660
caaagccagg	ccttcccggg	ctcggcaggg	acagcgcctc	agtaccgcgc	tcctgcctac	720
cctgccgcca	aggggtggctt	ccagggttccc	atgatccccg	actacctggt	tccacagcag	780
caggggggatc	tgggcctggg	caccccagac	cagaagccct	tccagggcct	ggagagccgc	840
accacagcagc	cttcgcctaac	ccctctgtct	actattaagg	cctttgccac	tcagtcgggc	900



```

tcccaggacc tgaaggccct caataccagc taccagtccc agctcatcaa acccagccgc 960
atgcgcaagt accccaaccg gcccagcaag acgccccccc acgaacgccc ttacgcttgc 1020
ccagtggagt cctgtgatec ccgcttctcc cgcctccgac agctcaccgc ccacatccgc 1080
atccacacag gccagaagcc ctccagtgcc cgcattctgca tgcgcaactt cagccgcagc 1140
gaccacctca ccaccacat ccgcacccac acaggcgaaa agcccttcgc ctgcgacatc 1200
tgtggaagaa agtttgccag gagcgatgaa cgcaagaggc ataccaagat ccacttgcgg 1260
cagaaggaca agaaagcaga caaaagtgtt gtggcctctt cggccacctc ctctctctct 1320
tcctaccggt ccccggttgc tactctttac ccgtccccgg ttactacctc ttatccatcc 1380
ccggccacca cctcataccc atccccctgtg cccacctcct tctcctctcc cggctcctcg 1440
acctaccat cccctgtgca cagtggcttc ccctccccgt cgggtggccac cactactctc 1500
tctgttcccc ctgctttccc ggcccaggtc agcagcttcc cttcctcagc tgtcaccaac 1560
tccttcagcg cctccacagg gctttcggac atgacagcaa ctttttctcc caggacaatt 1620
gaaatttgc 1629

```

<210> 46  
 <211> 543  
 <212> PRT  
 <213> Human

```

<400> 46
Met Ala Ala Ala Lys Ala Glu Met Gln Leu Met Ser Pro Leu Gln Ile
      5              10              15
Ser Asp Pro Phe Gly Ser Phe Pro His Ser Pro Thr Met Asp Asn Tyr
      20              25              30
Pro Lys Leu Glu Glu Met Met Leu Leu Ser Asn Gly Ala Pro Gln Phe
      35              40              45
Leu Gly Ala Ala Gly Ala Pro Glu Gly Ser Gly Ser Asn Ser Ser Ser
      50              55              60
Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser Ser
      65              70              75              80
Ser Ser Ser Ser Thr Phe Asn Pro Gln Ala Asp Thr Gly Glu Gln Pro
      85              90              95
Tyr Glu His Leu Thr Ala Glu Ser Phe Pro Asp Ile Ser Leu Asn Asn
      100             105             110
Glu Lys Val Leu Val Glu Thr Ser Tyr Pro Ser Gln Thr Thr Arg Leu
      115             120             125
Pro Pro Ile Thr Tyr Thr Gly Arg Phe Ser Leu Glu Pro Ala Pro Asn
      130             135             140
Ser Gly Asn Thr Leu Trp Pro Glu Pro Leu Phe Ser Leu Val Ser Gly
      145             150             155             160
Leu Val Ser Met Thr Asn Pro Pro Ala Ser Ser Ser Ser Ala Pro Ser
      165             170             175
Pro Ala Ala Ser Ser Ala Ser Ala Ser Gln Ser Pro Pro Leu Ser Cys
      180             185             190
Ala Val Pro Ser Asn Asp Ser Ser Pro Ile Tyr Ser Ala Ala Pro Thr
      195             200             205
Phe Pro Thr Pro Asn Thr Asp Ile Phe Pro Glu Pro Gln Ser Gln Ala
      210             215             220
Phe Pro Gly Ser Ala Gly Thr Ala Leu Gln Tyr Pro Pro Pro Ala Tyr
      225             230             235             240

```

Pro	Ala	Ala	Lys	Gly	Gly	Phe	Gln	Val	Pro	Met	Ile	Pro	Asp	Tyr	Leu	
				245				250						255		
Phe	Pro	Gln	Gln	Gln	Gly	Asp	Leu	Gly	Leu	Gly	Thr	Pro	Asp	Gln	Lys	
			260					265					270			
Pro	Phe	Gln	Gly	Leu	Glu	Ser	Arg	Thr	Gln	Gln	Pro	Ser	Leu	Thr	Pro	
		275					280					285				
Leu	Ser	Thr	Ile	Lys	Ala	Phe	Ala	Thr	Gln	Ser	Gly	Ser	Gln	Asp	Leu	
	290					295					300					
Lys	Ala	Leu	Asn	Thr	Ser	Tyr	Gln	Ser	Gln	Leu	Ile	Lys	Pro	Ser	Arg	
305					310					315					320	
Met	Arg	Lys	Tyr	Pro	Asn	Arg	Pro	Ser	Lys	Thr	Pro	Pro	His	Glu	Arg	
				325					330					335		
Pro	Tyr	Ala	Cys	Pro	Val	Glu	Ser	Cys	Asp	Arg	Arg	Phe	Ser	Arg	Ser	
		340						345					350			
Asp	Glu	Leu	Thr	Arg	His	Ile	Arg	Ile	His	Thr	Gly	Gln	Lys	Pro	Phe	
	355					360						365				
Gln	Cys	Arg	Ile	Cys	Met	Arg	Asn	Phe	Ser	Arg	Ser	Asp	His	Leu	Thr	
	370					375					380					
Thr	His	Ile	Arg	Thr	His	Thr	Gly	Glu	Lys	Pro	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	
385					390					395					400	
Cys	Gly	Arg	Lys	Phe	Ala	Arg	Ser	Asp	Glu	Arg	Lys	Arg	His	Thr	Lys	
			405						410					415		
Ile	His	Leu	Arg	Gln	Lys	Asp	Lys	Lys	Ala	Asp	Lys	Ser	Val	Val	Ala	
		420						425					430			
Ser	Ser	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr	Pro	Ser	Pro	Val	Ala	Thr	
	435					440						445				
Ser	Tyr	Pro	Ser	Pro	Val	Thr	Thr	Ser	Tyr	Pro	Ser	Pro	Ala	Thr	Thr	
	450					455					460					
Ser	Tyr	Pro	Ser	Pro	Val	Pro	Thr	Ser	Phe	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	
465					470				475					480		
Thr	Tyr	Pro	Ser	Pro	Val	His	Ser	Gly	Phe	Pro	Ser	Pro	Ser	Val	Ala	
			485						490					495		
Thr	Thr	Tyr	Ser	Ser	Val	Pro	Pro	Ala	Phe	Pro	Ala	Gln	Val	Ser	Ser	
		500						505					510			
Phe	Pro	Ser	Ser	Ala	Val	Thr	Asn	Ser	Phe	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Leu	
		515					520					525				
Ser	Asp	Met	Thr	Ala	Thr	Phe	Ser	Pro	Arg	Thr	Ile	Glu	Ile	Cys		
	530					535					540					

<210> 47

<211> 1161

<212> DNA

<213> Human

<400> 47

atgaccgggca	aactcgccga	gaagctgccg	gtgaccatga	gcagtttgct	aaaccaactg	60
cctgacaatc	tgtaccccgga	ggagatcccc	agcgcgctca	acctcttctc	cggcagcagc	120
gactcggtag	tccattacaa	tcagatggct	acagagaatg	taatggacat	cggctctgacc	180
aacgagaagc	ccaacccgga	actctcttac	tccggctcct	tccagccagc	ccccggcaac	240
aagaccgtga	cctacttggg	aaagttcgcc	ttcgactccc	cttccaactg	gtgccaggac	300

```

aacatcatta gcctcatgag cgccggcatc ttgggggtgc ccccggttc aggggcgctc 360
agcacgcaga cgtccacggc cagcatggtg cagccaccgc agggtgacgt ggaggccatg 420
tateccgcgc tcccccccta ctccaactgc ggcgacctct actcagagcc cgtgtctttc 480
cacgaccccc agggcaatcc cgggctcgcc tatteccccc aggattacca atcggccaag 540
ccggcggttgg acagcaatct cttecccatg attcctgact acaacctcta ccaccacccc 600
aacgacatgg gctccattcc ggagcacaag cccttccagg gcatggaccc catccgggtc 660
aaccgcgccc ctattacccc tctggagacc atcaaggcat tcaaagacaa gcagatccac 720
ccggggtttg gcagcctgcc ccagccgcgc ctcaacctca agcccatccg gccccgcaag 780
taccccaacc ggccctagcaa gacaccgctc cacgaacggc cccacgcgtg cccggccgag 840
ggctgcgacc gccgtttcag ccgttcggac gagctgaccc ggcacctgcg catccacacg 900
ggccacaagc ccttccagtg ccggatctgc atgcggagct tcagccgcag cgaccacctc 960
accactcaca tccgcactca tacgggcgag aagccctttg cctgcgagtt ctgcgggcgc 1020
aagtttgcgc gcagcgacga gcgcaagcgc cagcccaaga tccacctcaa gcaaaaggag 1080
aagaaggcgg agaagggcgg tgcacctctt gcatcctcgg cgcccccggt gtcgctggcc 1140
cccggtggtca ccacctgcgc c 1161

```

<210> 48

<211> 387

<212> PRT

<213> Human

<400> 48

```

Met Thr Gly Lys Leu Ala Glu Lys Leu Pro Val Thr Met Ser Ser Leu
              5              10              15
Leu Asn Gln Leu Pro Asp Asn Leu Tyr Pro Glu Glu Ile Pro Ser Ala
              20              25              30
Leu Asn Leu Phe Ser Gly Ser Ser Asp Ser Val Val His Tyr Asn Gln
              35              40              45
Met Ala Thr Glu Asn Val Met Asp Ile Gly Leu Thr Asn Glu Lys Pro
              50              55              60
Asn Pro Glu Leu Ser Tyr Ser Gly Ser Phe Gln Pro Ala Pro Gly Asn
              65              70              75              80
Lys Thr Val Thr Tyr Leu Gly Lys Phe Ala Phe Asp Ser Pro Ser Asn
              85              90              95
Trp Cys Gln Asp Asn Ile Ile Ser Leu Met Ser Ala Gly Ile Leu Gly
              100              105              110
Val Pro Pro Ala Ser Gly Ala Leu Ser Thr Gln Thr Ser Thr Ala Ser
              115              120              125
Met Val Gln Pro Pro Gln Gly Asp Val Glu Ala Met Tyr Pro Ala Leu
              130              135              140
Pro Pro Tyr Ser Asn Cys Gly Asp Leu Tyr Ser Glu Pro Val Ser Phe
              145              150              155              160
His Asp Pro Gln Gly Asn Pro Gly Leu Ala Tyr Ser Pro Gln Asp Tyr
              165              170              175
Gln Ser Ala Lys Pro Ala Leu Asp Ser Asn Leu Phe Pro Met Ile Pro
              180              185              190
Asp Tyr Asn Leu Tyr His His Pro Asn Asp Met Gly Ser Ile Pro Glu
              195              200              205
His Lys Pro Phe Gln Gly Met Asp Pro Ile Arg Val Asn Pro Pro Pro
              210              215              220

```

Ile	Thr	Pro	Leu	Glu	Thr	Ile	Lys	Ala	Phe	Lys	Asp	Lys	Gln	Ile	His
225					230					235					240
Pro	Gly	Phe	Gly	Ser	Leu	Pro	Gln	Pro	Pro	Leu	Thr	Leu	Lys	Pro	Ile
				245				250						255	
Arg	Pro	Arg	Lys	Tyr	Pro	Asn	Arg	Pro	Ser	Lys	Thr	Pro	Leu	His	Glu
			260					265					270		
Arg	Pro	His	Ala	Cys	Pro	Ala	Glu	Gly	Cys	Asp	Arg	Arg	Phe	Ser	Arg
		275					280					285			
Ser	Asp	Glu	Leu	Thr	Arg	His	Leu	Arg	Ile	His	Thr	Gly	His	Lys	Pro
	290					295					300				
Phe	Gln	Cys	Arg	Ile	Cys	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Arg	Ser	Asp	His	Leu
305					310				315						320
Thr	Thr	His	Ile	Arg	Thr	His	Thr	Gly	Glu	Lys	Pro	Phe	Ala	Cys	Glu
			325					330						335	
Phe	Cys	Gly	Arg	Lys	Phe	Ala	Arg	Ser	Asp	Glu	Arg	Lys	Arg	His	Ala
			340					345					350		
Lys	Ile	His	Leu	Lys	Gln	Lys	Glu	Lys	Lys	Ala	Glu	Lys	Gly	Gly	Ala
	355					360					365				
Pro	Ser	Ala	Ser	Ser	Ala	Pro	Pro	Val	Ser	Leu	Ala	Pro	Val	Val	Thr
	370					375					380				
Thr	Cys	Ala													
385															

<210> 49

<211> 2850

<212> DNA

<213> Human

<400> 49

atgggggaacg	cggagcgggc	tccgggggtct	cggagctttg	ggcccgtacc	cacgctgctg	60
ctgctcgccg	cggcgctact	ggccgtgtcg	gacgcactcg	ggcgccccctc	cgaggaggac	120
gaggagctag	tggtgccgga	gctggagcgc	gccccggggac	acgggaccac	gcgcctccgc	180
ctgcacgcct	ttgaccagca	gctggatctg	gagctgcggc	ccgacagcag	ctttttggcg	240
cccggcttca	cgctccagaa	cgtggggcgc	aaatccgggt	ccgagacgcc	gcttccggaa	300
accgacctgg	cgcactgctt	ctactccggc	accgtgaatg	gcgatcccag	ctcggctgcc	360
gccctcagcc	tctgcgaggg	cgtgcgcggc	gccttctacc	tgctggggga	ggcgtatttc	420
atccagccgc	tgcccgccgc	cagcgagcgc	ctcgccaccg	ccgccccagg	ggagaagccg	480
ccggcaccac	tacagtcca	cctcctgcgg	cggaatcggc	agggcgacgt	cggcggcacg	540
tgcggggctg	tggacgacga	gccccggccg	actgggaaag	cggagaccga	agacgaggac	600
gaagggactg	agggcgagga	cgaaggggct	cagtggtcgc	cgcaggaccc	ggcactgcaa	660
ggcgtaggac	agccacaggg	aactggaagc	ataagaaaga	agcgatttgt	gtccagtcac	720
cgctatgttg	aaaccatgct	tgtggcagac	cagtcgatgg	cagaattcca	cggcagtggt	780
ctaaagcatt	accttctcac	gttgttttcg	gtggcagcca	gattgtacaa	acaccccagc	840
attcgtaatt	cagttagcct	ggtgggtggtg	aagatcttgg	tcatccacga	tgaacagaag	900
gggcccgaag	tgacctccaa	tgctgccctc	actctgcgga	acttttgcaa	ctggcagaag	960
cagcacaacc	caccagtgga	ccgggatgca	gagcactatg	acacagcaat	tcttttcacc	1020
agacaggact	tgtgtgggtc	ccagacatgt	gatactcttg	ggatggctga	tgttggaact	1080
gtgtgtgatc	cgagcagaag	ctgctccgtc	atagaagatg	atggtttaca	agctgccttc	1140
accacagccc	atgaattagg	ccacgtgttt	aacatgccac	atgatgatgc	aaagcagtgt	1200
gccagcctta	atgggtgtgaa	ccaggattcc	cacatgatgg	cgtcaatgct	ttccaacctg	1260

gaccacagcc	agccttgggc	tccttgcagt	gcctacatga	ttacatcatt	tctggataat	1320
ggatcatgggg	aatgtttgat	ggacaagcct	cagaatccca	tacagctccc	aggcgatctc	1380
cctggcacct	cgtacgatgc	caaccggcag	tgccagttta	catttgggga	ggactccaaa	1440
cactgccccg	atgcagccag	cacatgtagc	accttgtggg	gtaccggcac	ctctgggtggg	1500
gtgctgggtgt	gtcaaaacca	acacttcccc	tgggcggatg	gcaccagctg	tggagaaggg	1560
aaatgggtgta	tcaacgggcaa	gtgtgtgaac	aaaaaccgaca	gaaagcattt	tgatacgccct	1620
tttcatggaa	gctgggggaat	gtggggggcct	tgggggagact	gttcgagaac	gtgcggtgga	1680
ggagtccagt	acacgatgag	ggaatgtgac	aaccagctcc	caaagaatgg	agggaagtac	1740
tgtgaaggca	aacgagtgcg	ctacagatcc	tgtaaccttg	aggactgtcc	agacaataat	1800
ggaaaaacct	ttagagagga	acaatgtgaa	gcacacaacg	agttttcaaa	agcttccctt	1860
gggagtgggc	ctgcggtgga	atggattccc	aagtacgctg	gcgtctcacc	aaaggacagg	1920
tgcaagctca	tctgccaaagc	caaaggcatt	ggctacttct	tcgttttgca	gcccgaaggt	1980
gtagatggta	ctccatgtag	cccagattcc	acctctgtct	gtgtgcaagg	acagtgtgta	2040
aaagctgggt	gtgatcgcat	catagactcc	aaaaagaagt	ttgataaatg	tgggtgtttgc	2100
gggggaaatg	gatctacttg	taaaaaaaaa	tcaggatcag	ttactagtgc	aaaacctgga	2160
tatcatgata	tcatcacaa	tccaactgga	gccaccaaca	tcgaagtga	acagcggaac	2220
cagaggggat	ccaggaacaa	tggcagcttt	cttgccatca	aagctgctga	tggcacatat	2280
attcttaatg	gtgactacac	tttgtccacc	ttagagcaag	acattatgta	caaagggtgt	2340
gtcttgaggt	acagcggctc	ctctgcggca	tgggaaagaa	ttcgcagctt	tagccctctc	2400
aaagagccct	tgaccatcca	ggttcttact	gtgggcaatg	cccttcgacc	taaaattaaa	2460
tacacctact	tcgtaaagaa	gaagaaggaa	tctttcaatg	ctatccccac	tttttcagca	2520
tgggtcattg	aagagtgggg	cgaatgttct	aagtcatgtg	aattgggttg	gcagagaaga	2580
ctggtagaat	gccgagacat	taatggacag	cctgcctccg	agtgtgcaaa	ggaagtgaag	2640
ccagccagca	ccagaccttg	tgcagaccat	ccctgcccc	agtggcagct	gggggagttg	2700
tcatcatgtt	ctaagacctg	tgggaagggt	tacaaaaaaaa	gaagcttgaa	gtgtctgtcc	2760
catgatggag	gggtgtttatc	tcatgagagc	tgtgatcctt	taaagaaacc	taaacatttc	2820
atagactttt	gcacaatggc	agaatgcagt				2850

<210> 50

<211> 950

<212> PRT

<213> Human

<400> 50

Met	Gly	Asn	Ala	Glu	Arg	Ala	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser	Phe	Gly	Pro	Val	
			5						10					15		
Pro	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala	Val	Ser	Asp	Ala	
			20					25					30			
Leu	Gly	Arg	Pro	Ser	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Leu	Val	Val	Pro	Glu	Leu	
			35				40					45				
Glu	Arg	Ala	Pro	Gly	His	Gly	Thr	Thr	Arg	Leu	Arg	Leu	His	Ala	Phe	
			50				55				60					
Asp	Gln	Gln	Leu	Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Pro	Asp	Ser	Ser	Phe	Leu	Ala	
			65			70			75					80		
Pro	Gly	Phe	Thr	Leu	Gln	Asn	Val	Gly	Arg	Lys	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	
			85					90					95			
Pro	Leu	Pro	Glu	Thr	Asp	Leu	Ala	His	Cys	Phe	Tyr	Ser	Gly	Thr	Val	
			100				105						110			
Asn	Gly	Asp	Pro	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Leu	Cys	Glu	Gly	Val	
			115				120						125			

Arg	Gly	Ala	Phe	Tyr	Leu	Leu	Gly	Glu	Ala	Tyr	Phe	Ile	Gln	Pro	Leu
	130					135					140				
Pro	Ala	Ala	Ser	Glu	Arg	Leu	Ala	Thr	Ala	Ala	Pro	Gly	Glu	Lys	Pro
145					150					155					160
Pro	Ala	Pro	Leu	Gln	Phe	His	Leu	Leu	Arg	Arg	Asn	Arg	Gln	Gly	Asp
				165					170					175	
Val	Gly	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Val	Asp	Asp	Glu	Pro	Arg	Pro	Thr	Gly
			180					185					190		
Lys	Ala	Glu	Thr	Glu	Asp	Glu	Asp	Glu	Gly	Thr	Glu	Gly	Glu	Asp	Glu
		195					200					205			
Gly	Ala	Gln	Trp	Ser	Pro	Gln	Asp	Pro	Ala	Leu	Gln	Gly	Val	Gly	Gln
	210					215					220				
Pro	Thr	Gly	Thr	Gly	Ser	Ile	Arg	Lys	Lys	Arg	Phe	Val	Ser	Ser	His
225					230					235					240
Arg	Tyr	Val	Glu	Thr	Met	Leu	Val	Ala	Asp	Gln	Ser	Met	Ala	Glu	Phe
				245					250					255	
His	Gly	Ser	Gly	Leu	Lys	His	Tyr	Leu	Leu	Thr	Leu	Phe	Ser	Val	Ala
			260					265					270		
Ala	Arg	Leu	Tyr	Lys	His	Pro	Ser	Ile	Arg	Asn	Ser	Val	Ser	Leu	Val
		275					280					285			
Val	Val	Lys	Ile	Leu	Val	Ile	His	Asp	Glu	Gln	Lys	Gly	Pro	Glu	Val
	290					295					300				
Thr	Ser	Asn	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Arg	Asn	Phe	Cys	Asn	Trp	Gln	Lys
305					310					315					320
Gln	His	Asn	Pro	Pro	Ser	Asp	Arg	Asp	Ala	Glu	His	Tyr	Asp	Thr	Ala
			325						330					335	
Ile	Leu	Phe	Thr	Arg	Gln	Asp	Leu	Cys	Gly	Ser	Gln	Thr	Cys	Asp	Thr
			340					345					350		
Leu	Gly	Met	Ala	Asp	Val	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Pro	Ser	Arg	Ser	Cys
		355				360					365				
Ser	Val	Ile	Glu	Asp	Asp	Gly	Leu	Gln	Ala	Ala	Phe	Thr	Thr	Ala	His
	370					375					380				
Glu	Leu	Gly	His	Val	Phe	Asn	Met	Pro	His	Asp	Asp	Ala	Lys	Gln	Cys
385					390					395					400
Ala	Ser	Leu	Asn	Gly	Val	Asn	Gln	Asp	Ser	His	Met	Met	Ala	Ser	Met
			405						410					415	
Leu	Ser	Asn	Leu	Asp	His	Ser	Gln	Pro	Trp	Ser	Pro	Cys	Ser	Ala	Tyr
			420					425					430		
Met	Ile	Thr	Ser	Phe	Leu	Asp	Asn	Gly	His	Gly	Glu	Cys	Leu	Met	Asp
		435					440					445			
Lys	Pro	Gln	Asn	Pro	Ile	Gln	Leu	Pro	Gly	Asp	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser
	450					455					460				
Tyr	Asp	Ala	Asn	Arg	Gln	Cys	Gln	Phe	Thr	Phe	Gly	Glu	Asp	Ser	Lys
465					470					475					480
His	Cys	Pro	Asp	Ala	Ala	Ser	Thr	Cys	Ser	Thr	Leu	Trp	Cys	Thr	Gly
			485						490					495	
Thr	Ser	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Cys	Gln	Thr	Lys	His	Phe	Pro	Trp	Ala
		500						505					510		
Asp	Gly	Thr	Ser	Cys	Gly	Glu	Gly	Lys	Trp	Cys	Ile	Asn	Gly	Lys	Cys
		515					520					525			

Val	Asn	Lys	Thr	Asp	Arg	Lys	His	Phe	Asp	Thr	Pro	Phe	His	Gly	Ser		
	530					535					540						
Trp	Gly	Met	Trp	Gly	Pro	Trp	Gly	Asp	Cys	Ser	Arg	Thr	Cys	Gly	Gly		
545					550					555					560		
Gly	Val	Gln	Tyr	Thr	Met	Arg	Glu	Cys	Asp	Asn	Pro	Val	Pro	Lys	Asn		
				565					570					575			
Gly	Gly	Lys	Tyr	Cys	Glu	Gly	Lys	Arg	Val	Arg	Tyr	Arg	Ser	Cys	Asn		
			580					585					590				
Leu	Glu	Asp	Cys	Pro	Asp	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Phe	Arg	Glu	Glu	Gln		
		595				600						605					
Cys	Glu	Ala	His	Asn	Glu	Phe	Ser	Lys	Ala	Ser	Phe	Gly	Ser	Gly	Pro		
	610					615				620							
Ala	Val	Glu	Trp	Ile	Pro	Lys	Tyr	Ala	Gly	Val	Ser	Pro	Lys	Asp	Arg		
625					630					635					640		
Cys	Lys	Leu	Ile	Cys	Gln	Ala	Lys	Gly	Ile	Gly	Tyr	Phe	Phe	Val	Leu		
			645					650						655			
Gln	Pro	Lys	Val	Val	Asp	Gly	Thr	Pro	Cys	Ser	Pro	Asp	Ser	Thr	Ser		
		660						665				670					
Val	Cys	Val	Gln	Gly	Gln	Cys	Val	Lys	Ala	Gly	Cys	Asp	Arg	Ile	Ile		
	675					680					685						
Asp	Ser	Lys	Lys	Lys	Phe	Asp	Lys	Cys	Gly	Val	Cys	Gly	Gly	Asn	Gly		
	690					695				700							
Ser	Thr	Cys	Lys	Lys	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Ser	Ala	Lys	Pro	Gly		
705					710					715					720		
Tyr	His	Asp	Ile	Ile	Thr	Ile	Pro	Thr	Gly	Ala	Thr	Asn	Ile	Glu	Val		
			725					730						735			
Lys	Gln	Arg	Asn	Gln	Arg	Gly	Ser	Arg	Asn	Asn	Gly	Ser	Phe	Leu	Ala		
		740				745					750						
Ile	Lys	Ala	Ala	Asp	Gly	Thr	Tyr	Ile	Leu	Asn	Gly	Asp	Tyr	Thr	Leu		
	755					760				765							
Ser	Thr	Leu	Glu	Gln	Asp	Ile	Met	Tyr	Lys	Gly	Val	Val	Leu	Arg	Tyr		
	770				775					780							
Ser	Gly	Ser	Ser	Ala	Ala	Leu	Glu	Arg	Ile	Arg	Ser	Phe	Ser	Pro	Leu		
785				790				795							800		
Lys	Glu	Pro	Leu	Thr	Ile	Gln	Val	Leu	Thr	Val	Gly	Asn	Ala	Leu	Arg		
			805					810						815			
Pro	Lys	Ile	Lys	Tyr	Thr	Tyr	Phe	Val	Lys	Lys	Lys	Lys	Glu	Ser	Phe		
		820						825					830				
Asn	Ala	Ile	Pro	Thr	Phe	Ser	Ala	Trp	Val	Ile	Glu	Glu	Trp	Gly	Glu		
	835					840					845						
Cys	Ser	Lys	Ser	Cys	Glu	Leu	Gly	Trp	Gln	Arg	Arg	Leu	Val	Glu	Cys		
	850					855				860							
Arg	Asp	Ile	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Lys	Glu	Val	Lys		
865				870				875							880		
Pro	Ala	Ser	Thr	Arg	Pro	Cys	Ala	Asp	His	Pro	Cys	Pro	Gln	Trp	Gln		
			885					890					895				
Leu	Gly	Glu	Trp	Ser	Ser	Cys	Ser	Lys	Thr	Cys	Gly	Lys	Gly	Tyr	Lys		
	900					905				910							
Lys	Arg	Ser	Leu	Lys	Cys	Leu	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Val	Leu	Ser	His		
	915					920				925							

Glu	Ser	Cys	Asp	Pro	Leu	Lys	Lys	Pro	Lys	His	Phe	Ile	Asp	Phe	Cys
930						935					940				
Thr	Met	Ala	Glu	Cys	Ser										
945					950										

<210> 51  
 <211> 705  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 51

atggaccccg	ctcgccccct	ggggctgtcg	attctgtctgc	ttttcctgac	ggaggctgca	60
ctgggcgatg	ctgctcagga	gccaacagga	aataacgcgg	agatctgtct	cctgccccta	120
gactacggac	cctgccgggc	cctacttctc	cgttactact	acgacaggta	cacgcagagc	180
tgccgccagt	tcctgtacgg	gggctgcgag	ggcaacgccca	acaatttcta	cacctgggag	240
gcttgcgacg	atgcttgctg	gaggatagaa	aaagttecca	aagtttgccg	gctgcaagtg	300
agtgtggacg	accagtgtga	ggggtccaca	gaaaagtatt	tctttaatct	aagtcccatg	360
acatgtgaaa	aattcttttc	cgggtgggtgt	caccggaacc	ggattgagaa	caggtttcca	420
gatgaagcta	cttgatatggg	cttctgcgca	ccaaaagaaaa	ttccatcatt	tigctacagt	480
ccaaaagatg	agggactgtg	ctctgccaat	gtgactcgct	attattttaa	tccaagatac	540
agaacctgtg	atgctttcac	ctatactggc	tgtggaggga	atgacaataa	ctttgttagc	600
agggaggatt	gcaaacgtgc	atgtgcaaaa	gctttgaaaa	agaaaaagaa	gatgccaaag	660
cttcgctttg	ccagtagaat	ccggaaaaatt	cggaagaagc	aattt		705

<210> 52  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 52

Met	Asp	Pro	Ala	Arg	Pro	Leu	Gly	Leu	Ser	Ile	Leu	Leu	Leu	Phe	Leu
				5					10					15	
Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Asp	Ala	Ala	Gln	Glu	Pro	Thr	Gly	Asn	Asn
			20					25					30		
Ala	Glu	Ile	Cys	Leu	Leu	Pro	Leu	Asp	Tyr	Gly	Pro	Cys	Arg	Ala	Leu
		35					40					45			
Leu	Leu	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Arg	Tyr	Thr	Gln	Ser	Cys	Arg	Gln	Phe
	50					55					60				
Leu	Tyr	Gly	Gly	Cys	Glu	Gly	Asn	Ala	Asn	Asn	Phe	Tyr	Thr	Trp	Glu
65					70				75						80
Ala	Cys	Asp	Asp	Ala	Cys	Trp	Arg	Ile	Glu	Lys	Val	Pro	Lys	Val	Cys
				85				90						95	
Arg	Leu	Gln	Val	Ser	Val	Asp	Asp	Gln	Cys	Glu	Gly	Ser	Thr	Glu	Lys
		100						105				110			
Tyr	Phe	Phe	Asn	Leu	Ser	Ser	Met	Thr	Cys	Glu	Lys	Phe	Phe	Ser	Gly
	115						120				125				
Gly	Cys	His	Arg	Asn	Arg	Ile	Glu	Asn	Arg	Phe	Pro	Asp	Glu	Ala	Thr
	130					135				140					
Cys	Met	Gly	Phe	Cys	Ala	Pro	Lys	Lys	Ile	Pro	Ser	Phe	Cys	Tyr	Ser
145					150				155						160



Pro	Lys	Asp	Glu	Gly	Leu	Cys	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Phe	
				165					170					175		
Asn	Pro	Arg	Tyr	Arg	Thr	Cys	Asp	Ala	Phe	Thr	Tyr	Thr	Gly	Cys	Gly	
			180					185					190			
Gly	Asn	Asp	Asn	Asn	Phe	Val	Ser	Arg	Glu	Asp	Cys	Lys	Arg	Ala	Cys	
		195					200					205				
Ala	Lys	Ala	Leu	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys	Met	Pro	Lys	Leu	Arg	Phe	Ala	
	210					215					220					
Ser	Arg	Ile	Arg	Lys	Ile	Arg	Lys	Lys	Gln	Phe						
225					230					235						

<210> 53

<211> 756

<212> DNA

<213> Human

<400> 53

atggggggtac	tgctcacaca	gaggacgctg	ctcagtcctgg	tccttgcact	cctgtttcca	60
agcatggcgga	gcatggcggc	tataggcagc	tgctcgaaag	agtaccgcgt	gctccttggc	120
cagctccaga	agcagacaga	tctcatgcag	gacaccagca	gactcctgga	ccccatatata	180
cgtatccaag	gcctggatgt	tcctaaactg	agagagcact	gcagggagcg	ccccggggcc	240
ttccccagtg	aggagaccct	gagggggctg	ggcaggcggg	gcttcctgca	gaccctcaat	300
gccacactgg	gctgcgtcct	gcacagactg	gccgacttag	agcagcgcct	ccccaaggcc	360
caggatttgg	agaggctctgg	gctgaacatc	gaggacttgg	agaagctgca	gatggcgagg	420
ccgaacatcc	tcgggctcag	gaacaacatc	tactgcatgg	cccagctgct	ggacaactca	480
gacacggctg	agcccacgaa	ggctggccgg	ggggccctctc	agccgcccac	ccccaccctt	540
gcctcggatg	cttttcagcg	caagctggag	ggctgcagggt	tcctgcatgg	ctaccatcgc	600
ttcatgcact	cagtggggcg	ggtcttcagc	aagtgggggg	agagcccga	ccggagccgg	660
agacacagcc	cccaccaggc	cctgaggaag	ggggtgcgca	ggaccagacc	ctccaggaaa	720
ggcaagagac	tcatgaccag	gggacagctg	ccccgg			756

<210> 54

<211> 252

<212> PRT

<213> Human

<400> 54

Met	Gly	Val	Leu	Leu	Thr	Gln	Arg	Thr	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Leu	Ala	
			5						10					15		
Leu	Leu	Phe	Pro	Ser	Met	Ala	Ser	Met	Ala	Ala	Ile	Gly	Ser	Cys	Ser	
			20					25					30			
Lys	Glu	Tyr	Arg	Val	Leu	Leu	Gly	Gln	Leu	Gln	Lys	Gln	Thr	Asp	Leu	
		35					40					45				
Met	Gln	Asp	Thr	Ser	Arg	Leu	Leu	Asp	Pro	Tyr	Ile	Arg	Ile	Gln	Gly	
	50					55				60						
Leu	Asp	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Glu	His	Cys	Arg	Glu	Arg	Pro	Gly	Ala	
	65				70				75						80	
Phe	Pro	Ser	Glu	Glu	Thr	Leu	Arg	Gly	Leu	Gly	Arg	Arg	Gly	Phe	Leu	
			85					90						95		
Gln	Thr	Leu	Asn	Ala	Thr	Leu	Gly	Cys	Val	Leu	His	Arg	Leu	Ala	Asp	

	100		105		110										
Leu	Glu	Gln	Arg	Leu	Pro	Lys	Ala	Gln	Asp	Leu	Glu	Arg	Ser	Gly	Leu
	115		120		125										
Asn	Ile	Glu	Asp	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	Met	Ala	Arg	Pro	Asn	Ile	Leu
	130		135		140										
Gly	Leu	Arg	Asn	Asn	Ile	Tyr	Cys	Met	Ala	Gln	Leu	Leu	Asp	Asn	Ser
145			150		155		160								
Asp	Thr	Ala	Glu	Pro	Thr	Lys	Ala	Gly	Arg	Gly	Ala	Ser	Gln	Pro	Pro
	165		170		175										
Thr	Pro	Thr	Pro	Ala	Ser	Asp	Ala	Phe	Gln	Arg	Lys	Leu	Glu	Gly	Cys
	180		185		190										
Arg	Phe	Leu	His	Gly	Tyr	His	Arg	Phe	Met	His	Ser	Val	Gly	Arg	Val
	195		200		205										
Phe	Ser	Lys	Trp	Gly	Glu	Ser	Pro	Asn	Arg	Ser	Arg	Arg	His	Ser	Pro
	210		215		220										
His	Gln	Ala	Leu	Arg	Lys	Gly	Val	Arg	Arg	Thr	Arg	Pro	Ser	Arg	Lys
225			230		235		240								
Gly	Lys	Arg	Leu	Met	Thr	Arg	Gly	Gln	Leu	Pro	Arg				
	245		250												

<210> 55  
 <211> 6603  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 55

atggggggcca	tgactcagct	gttggcaggt	gtctttcttg	ctttccttgc	cctcgctacc	60
gaagggtgggg	tcctcaagaa	agtcattcgg	cacaagcgac	agagtgggggt	gaacgccacc	120
ctgccagaag	agaaccagcc	agtgggtgtt	aaccacgttt	acaacatcaa	gctgccagtg	180
ggatcccagt	gttcgggtgga	tctggagtc	gccagtgagg	agaaagacct	ggcaccgcct	240
tcagagccca	gcgaaagctt	tcaggagcac	acagtagatg	gggaaaacca	gattgtcttc	300
acacatcgca	tcaacatccc	ccgccggggc	tgtggctgtg	ccgcagcccc	tgatgttaag	360
gagctgctga	gcagactgga	ggagctggag	aacctgggtg	cttccctgag	ggagcaatgt	420
actgcaggag	caggctgctg	tctccagcct	gccacaggcc	gcttggacac	caggcccttc	480
tgtagcggtc	ggggcaactt	cagcactgaa	ggatgtggct	gtgtctgcga	acctggctgg	540
aaaggcccca	actgctctga	gcccgaatgt	ccaggcaact	gtcaccttcg	aggccgggtg	600
attgatgggc	agtgcattct	tgacgacggc	ttcacggggc	aggactgcag	ccagctggct	660
tgccccagcg	actgcaatga	ccaggggcaag	tgcgtgaatg	gagtctgcat	ctgtttcgaa	720
ggctacgccg	gggctgactg	cagccgtgaa	atctgcccag	tgccctgcag	tgaggagcac	780
ggcacatgtg	tagatggctt	gtgtgtgtgc	cacgatggct	ttgcaggcga	tgactgcaac	840
aagcctctgt	gtctcaacaa	ttgctacaac	cgtggacgat	gcgtggagaa	tgagtgcgtg	900
tgtgatgagg	gtttcacggg	cgaagactgc	agtgagctca	tctgccccaa	tgactgcttc	960
gaccggggcc	gctgcatcaa	tggcacctgc	tactgcgaag	aaggcttcac	aggtgaagac	1020
tgcgggaaac	ccacctgccc	acatgcctgc	cacacccagg	gccgggtgtga	ggaggggcag	1080
tgtgtatgtg	atgaggggctt	tgcgggtttg	gactgcagcg	agaagagggtg	tcctgctgac	1140
tgtcacaaac	gtggccgctg	tgtagacggg	cgggtgtgagt	gtgatgatgg	tttcactgga	1200
gctgactgtg	gggagctcaa	gtgtcccaat	ggctgcagtg	gccatggccg	ctgtgtcaat	1260
gggcagtggt	tgtgtgatga	gggctatact	ggggaggagct	gcagccagct	acgggtgcccc	1320
aatgactgtc	acagtcgggg	ccgctgtgtc	gaggggcaaat	gtgtatgtga	gcaaggcttc	1380
aagggtatg	actgcagtga	catgagctgc	cctaattgact	gtcaccagca	cggccgctgt	1440

gtgaatggca	tgtgtgtttg	tgatgacggc	tacacagggg	aagactgccg	ggatcgccaa	1500
tgccccaggg	actgcagcaa	caggggccc	tgtgtggacg	gacagtgcgt	ctgtgaggac	1560
ggcttcaccg	gccctgactg	tgcagaactc	tccctgtccaa	atgactgccca	tggccaggggt	1620
cgtgtgttga	atgggcagtg	cgtgtgccat	gaaggattta	tgggcaaaga	ctgcaaggag	1680
caaagatgtc	ccagtgactg	tcatggccag	ggccgctgcg	tggacggcca	gtgcatctgc	1740
cacgagggct	tcacaggcct	ggactgtggc	cagcactcct	gccccagtga	ctgcaacaac	1800
ttaggacaat	gcgtctcggg	ccgctgcata	tgcacacgagg	gctacagcgg	agaagactgc	1860
tcagagggtgt	ctcctcccaa	agacctcggt	gtgacagaag	tgacggaaga	gacgggtcaac	1920
ctggccctggg	acaatgagat	gcgggtcaca	gagtaccttg	tcgtgtacac	gcccacccac	1980
gaggggtggtc	tggaaatgca	gttccgtgtg	cctggggacc	agacgtccac	catcatccag	2040
gagctggagc	ctgggtgtgga	gtactttatc	cgtgtatttg	ccatcctgga	gaacaagaag	2100
agcattccctg	tcagcgccag	ggtggccacg	tacttacctg	cacctgaagg	cctgaaattc	2160
aagtcacatca	aggagacatc	tgtggaaagt	gagtgggata	ctctagacat	tgtttttgaa	2220
acctggggaga	tcattcttccg	gaatatgaat	aaagaagatg	agggagagat	cacccaaaagc	2280
ctgaggaggc	cagagacctc	ttaccggcaa	actgggtctag	ctcctgggca	agagtatgag	2340
atatctcttgc	acatagttaa	aaacaatacc	cggggcccctg	gcctgaagag	ggtgaccacc	2400
acacgcttgg	atgccccacg	ccagatcgag	gtgaaagatg	tcacagacac	cactgccttg	2460
atcacctgggt	tcaagcccct	ggctgagatc	gatggcattg	agctgacctc	cggcatcaaa	2520
gacgtgccag	gagaccgtac	caccatcgat	ctcacagagg	acgagaacca	gtactccatc	2580
gggaacctga	agcctgacac	tgagtacgag	gtgtccctca	tctcccgcag	aggtgacatg	2640
tcaagcaacc	cagccaaaga	gaccttcaca	acaggcctcg	atgctcccag	gaatcttcga	2700
cgtgtttccc	agacagataa	cagcatcacc	ctggaaatgga	ggaatggcaa	ggcagctatt	2760
gacagttaca	gaattaaagta	tgcccccatc	tctggagggg	accacgctga	ggttgatggt	2820
ccaaagagcc	aacaagccac	aaccaaaacc	acactcacag	gtctgaggcc	gggaactgaa	2880
tatgggattg	gagtttctgc	tgtgaaggaa	gacaaggaga	gcaatccagc	gaccatcaac	2940
gcagccacag	agttggacac	gcccraagga	cttcagggtt	ctgaaactgc	agagaccagc	3000
ctgaccttgc	tctggaagac	accgttggcc	aaatttgacc	gctaccgcct	caattacagt	3060
ctccccacag	gccagtgggt	gggagtgcag	cttccaagaa	acaccacttc	ctatgtcctg	3120
agaggcctgg	aaccaggaca	ggagtacaat	gtcctcctga	cagccgagaa	aggcagacac	3180
aagagcaagc	ccgcacgtgt	gaaggcatcc	actgaacaag	ccccctgagct	ggaaaacctc	3240
accgtgactg	aggttggctg	ggatggcctc	agactcaact	ggaccgcggc	tgaccaggcc	3300
tatgagcact	ttatcattca	ggtgcaggag	gccaacaagg	tggaggcagc	tcggaaacctc	3360
accgtgcctg	gcagccttcg	ggctgtggac	ataccggggc	tcaaggctgc	tacgccttat	3420
acagtctcca	tctatgggggt	gatccagggc	tatagaacac	cagtgtcttc	tgttgaggcc	3480
tccacagggg	aaactcccaa	tttgggagag	gtcgtgggtg	ccgagggtggg	ctgggatgcc	3540
ctcaaaactca	actggactgc	tccagaaggg	gcctatgagt	actttttcat	tcagggtgcag	3600
gaggctgaca	cagtagaggc	agcccagaac	ctcacccgtc	caggaggact	gaggctccaca	3660
gacctgcctg	ggctcaaagc	agccactcat	tataccatca	ccatccgcgg	ggtcactcag	3720
gacttcagca	caacccctct	ctctgttgaa	gtcttgacag	aggagggttc	agatatggga	3780
aacctcacag	tgaccgaggt	tagctgggat	gctctcagac	tgaactggac	cacgccagat	3840
ggaacctatg	accagtttac	tattcaggtc	caggaggctg	accagggtgga	agaggctcac	3900
aatctcacgg	ttcctggcag	cctgcgttcc	atggaaatcc	caggcctcag	ggctggcact	3960
ccttacacag	tcacctgca	cggcgaggtc	agggggccaca	gcactcgacc	ccttgctgta	4020
gaggctcgta	cagaggatct	cccacagctg	ggagatttag	ccgtgtctga	ggttggctgg	4080
gatggcctca	gactcaactg	gaccgcagct	gacaatgcct	atgagcactt	tgtcatttcag	4140
gtgcaggagg	tcaacaaagt	ggaggcagcc	cagaacctca	cgttgccctgg	cagcctcagg	4200
gctgtggaca	tcccggggcct	cgaggctgcc	acgccttata	gagtctccat	ctatgggggtg	4260
atccgggggct	atagaacacc	agtactctct	gctgaggcct	ccacagccaa	agaacctgaa	4320
attggaaact	taaatgtttc	tgacataact	cccagagagct	tcaatctctc	ctggatggct	4380
accgatggga	tcttcgagac	ctttaccatt	gaaattattg	attccaatag	gttgctggag	4440

actgtggaat	ataatatctc	tgggtgctgaa	cgaactgccc	atatctcagg	gctacccccct	4500
agtactgatt	ttattgtcta	cctctcttga	cttgcctccca	gcatccggac	caaaaccatc	4560
agtgccacag	ccacgacaga	ggccctgccc	cttctggaaa	acctaacccat	ttccgacatt	4620
aateccctacg	ggttcacagt	ttcctgggatg	gcatcggaga	atgccctttga	cagcttttcta	4680
gtaacggtgg	tggattcttg	gaagctgctg	gacccccagg	aattcacact	ttcagggaacc	4740
cagaggaagc	tggagcttag	aggcctcata	actggcattg	gctatgagggt	tatgggtctct	4800
ggcttcaccc	aagggcatca	aaccaagccc	ttgagggctg	agattgtttac	agaagccgaa	4860
ccggaagtgtg	acaaccttct	ggtttcagat	gccaccccag	acggtttccg	tctgtcctgg	4920
acagctgatg	aaggggtctt	cgacaatttt	gttctcaaaa	tcagagatac	caaaaagcag	4980
tctgagccac	tggaaataac	cctacttgcc	cccgaacgta	ccagggactt	aacagggtctc	5040
agagaggcta	ctgaatacga	aattgaactc	tatggaaataa	gcaaagggaag	gcgatcccgag	5100
acagtcagtg	ctatagcaac	aacagccatg	ggctcccca	aggaagtcac	tttctcagac	5160
atcactgaaa	attcggctac	tgtcagctgg	agggcaccca	cggcccaagt	ggagagcttc	5220
cggattacct	atgtgcccat	tacaggagggt	acacctcca	tggtaactgt	ggacggaacc	5280
aagactcaga	ccaggctgggt	gaaactcata	cctggcgtgg	agtaccttgt	cagcatcatc	5340
gccatgaagg	gctttgagga	aagtgaacct	gtctcaggggt	cattcaccac	agctctggat	5400
ggcccatctg	gectgggtgac	agccaacatc	actgactcag	aagccttggc	cagggtggcag	5460
ccagccattg	ccactgttga	cagttatgtc	atctcctaca	caggcgagaa	agtgccagaa	5520
attacacgca	cgggtgtccgg	gaacacagtg	gagtatgtct	tgaccgacct	cgagcctgcc	5580
acggaataca	cactgagaat	ctttgcagag	aaagggcccc	agaagagctc	aaccatcact	5640
gccaaagttea	caacagacct	cgattctcca	agagacttga	ctgctactga	ggttcagtcg	5700
gaaactgccc	tctttacctg	gcgaccccc	cggggcatcag	tcaccgggtta	cctgctgggtc	5760
tatgaatcag	tggatggcac	agtcaggaa	gtcattgttg	gtccagatac	cacctcctac	5820
agcctggcag	acctgagccc	atccaccac	tacacagcca	agatccaggc	actcaatggg	5880
cccctgagga	gcaatatgat	ccagaccatc	ttcaccacaa	ttggactcct	gtaccccttc	5940
cccaaggact	gctcccaagc	aatgctgaat	ggagacacga	cctctggcct	ctacaccatt	6000
tatctgaatg	gtgataaggc	tcaggcgctg	gaagtcttct	gtgacatgac	ctctgatggg	6060
ggttggaatga	ttgtgttcc	gagacgcaaa	aacggacgcg	agaacttcta	ccaaaactgg	6120
aaggcatatg	ctgctggatt	tggggaccgc	agagaagaat	tctggcttgg	gctggacaac	6180
ctgaacaaaa	tcacagccca	ggggcagtac	gagctccggg	tggacctgcg	ggaccatggg	6240
gagacagcct	ttgctgtcta	tgacaagttc	agcgtggggag	atgccaaagac	tcgctacaag	6300
ctgaagggtgg	aggggtacag	tgggacagca	ggtgactcca	tggcctacca	caatggcaga	6360
tctttctcca	cctttgacaa	ggacacagat	tcagccatca	ccaactgtgc	tctgtcctac	6420
aaaggggctt	tctgggtacag	gaactgtcac	cgtgtcaacc	tgatggggag	atatggggac	6480
aataaccaca	gtcaggggcgt	taactgggttc	cactggaagg	gccacgaaca	ctcaatccag	6540
tttgctgaga	tgaagctgag	accaagcaac	ttcagaaatc	ttgaaggcag	gcgcaaacgg	6600
gca						6603

<210> 56

<211> 2201

<212> PRT

<213> Human

<400> 56

Met	Gly	Ala	Met	Thr	Gln	Leu	Leu	Ala	Gly	Val	Phe	Leu	Ala	Phe	Leu
			5					10					15		
Ala	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Val	Ile	Arg	His	Lys
		20					25				30				
Arg	Gln	Ser	Gly	Val	Asn	Ala	Thr	Leu	Pro	Glu	Glu	Asn	Gln	Pro	Val
		35					40				45				

Val	Phe	Asn	His	Val	Tyr	Asn	Ile	Lys	Leu	Pro	Val	Gly	Ser	Gln	Cys
50						55					60				
Ser	Val	Asp	Leu	Glu	Ser	Ala	Ser	Gly	Glu	Lys	Asp	Leu	Ala	Pro	Pro
65					70					75					80
Ser	Glu	Pro	Ser	Glu	Ser	Phe	Gln	Glu	His	Thr	Val	Asp	Gly	Glu	Asn
				85					90					95	
Gln	Ile	Val	Phe	Thr	His	Arg	Ile	Asn	Ile	Pro	Arg	Arg	Ala	Cys	Gly
			100					105					110		
Cys	Ala	Ala	Ala	Pro	Asp	Val	Lys	Glu	Leu	Leu	Ser	Arg	Leu	Glu	Glu
		115					120					125			
Leu	Glu	Asn	Leu	Val	Ser	Ser	Leu	Arg	Glu	Gln	Cys	Thr	Ala	Gly	Ala
	130					135					140				
Gly	Cys	Cys	Leu	Gln	Pro	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Asp	Thr	Arg	Pro	Phe
145					150					155					160
Cys	Ser	Gly	Arg	Gly	Asn	Phe	Ser	Thr	Glu	Gly	Cys	Gly	Cys	Val	Cys
				165					170					175	
Glu	Pro	Gly	Trp	Lys	Gly	Pro	Asn	Cys	Ser	Glu	Pro	Glu	Cys	Pro	Gly
			180					185					190		
Asn	Cys	His	Leu	Arg	Gly	Arg	Cys	Ile	Asp	Gly	Gln	Cys	Ile	Cys	Asp
		195					200					205			
Asp	Gly	Phe	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser	Gln	Leu	Ala	Cys	Pro	Ser	Asp
	210					215					220				
Cys	Asn	Asp	Gln	Gly	Lys	Cys	Val	Asn	Gly	Val	Cys	Ile	Cys	Phe	Glu
225					230					235					240
Gly	Tyr	Ala	Gly	Ala	Asp	Cys	Ser	Arg	Glu	Ile	Cys	Pro	Val	Pro	Cys
				245					250					255	
Ser	Glu	Glu	His	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Leu	Cys	Val	Cys	His	Asp
			260					265					270		
Gly	Phe	Ala	Gly	Asp	Asp	Cys	Asn	Lys	Pro	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Cys
		275					280					285			
Tyr	Asn	Arg	Gly	Arg	Cys	Val	Glu	Asn	Glu	Cys	Val	Cys	Asp	Glu	Gly
	290				295						300				
Phe	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser	Glu	Leu	Ile	Cys	Pro	Asn	Asp	Cys	Phe
305					310					315					320
Asp	Arg	Gly	Arg	Cys	Ile	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Cys	Glu	Glu	Gly	Phe
				325					330					335	
Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Gly	Lys	Pro	Thr	Cys	Pro	His	Ala	Cys	His	Thr
			340					345					350		
Gln	Gly	Arg	Cys	Glu	Glu	Gly	Gln	Cys	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Ala
		355				360						365			
Gly	Leu	Asp	Cys	Ser	Glu	Lys	Arg	Cys	Pro	Ala	Asp	Cys	His	Asn	Arg
	370					375					380				
Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Gly	Arg	Cys	Glu	Cys	Asp	Asp	Gly	Phe	Thr	Gly
385					390					395					400
Ala	Asp	Cys	Gly	Glu	Leu	Lys									

Cys	Val	Glu	Gly	Lys	Cys	Val	Cys	Glu	Gln	Gly	Phe	Lys	Gly	Tyr	Asp
450						455					460				
Cys	Ser	Asp	Met	Ser	Cys	Pro	Asn	Asp	Cys	His	Gln	His	Gly	Arg	Cys
465					470					475					480
Val	Asn	Gly	Met	Cys	Val	Cys	Asp	Asp	Gly	Tyr	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys
				485					490					495	
Arg	Asp	Arg	Gln	Cys	Pro	Arg	Asp	Cys	Ser	Asn	Arg	Gly	Leu	Cys	Val
			500					505					510		
Asp	Gly	Gln	Cys	Val	Cys	Glu	Asp	Gly	Phe	Thr	Gly	Pro	Asp	Cys	Ala
		515					520					525			
Glu	Leu	Ser	Cys	Pro	Asn	Asp	Cys	His	Gly	Gln	Gly	Arg	Cys	Val	Asn
530						535					540				
Gly	Gln	Cys	Val	Cys	His	Glu	Gly	Phe	Met	Gly	Lys	Asp	Cys	Lys	Glu
545				550						555					560
Gln	Arg	Cys	Pro	Ser	Asp	Cys	His	Gly	Gln	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Gly
				565					570					575	
Gln	Cys	Ile	Cys	His	Glu	Gly	Phe	Thr	Gly	Leu	Asp	Cys	Gly	Gln	His
			580					585					590		
Ser	Cys	Pro	Ser	Asp	Cys	Asn	Asn	Leu	Gly	Gln	Cys	Val	Ser	Gly	Arg
		595					600					605			
Cys	Ile	Cys	Asn	Glu	Gly	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser	Glu	Val	Ser
610						615				620					
Pro	Pro	Lys	Asp	Leu	Val	Val	Thr	Glu	Val	Thr	Glu	Glu	Thr	Val	Asn
625					630					635					640
Leu	Ala	Trp	Asp	Asn	Glu	Met	Arg	Val	Thr	Glu	Tyr	Leu	Val	Val	Tyr
			645						650					655	
Thr	Pro	Thr	His	Glu	Gly	Gly	Leu	Glu	Met	Gln	Phe	Arg	Val	Pro	Gly
			660					665					670		
Asp	Gln	Thr	Ser	Thr	Ile	Ile	Gln	Glu	Leu	Glu	Pro	Gly	Val	Glu	Tyr
		675					680					685			
Phe	Ile	Arg	Val	Phe	Ala	Ile	Leu	Glu	Asn	Lys	Lys	Ser	Ile	Pro	Val
690					695						700				
Ser	Ala	Arg	Val	Ala	Thr	Tyr	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Gly	Leu	Lys	Phe
705					710					715					720
Lys	Ser	Ile	Lys	Glu	Thr	Ser	Val	Glu	Val	Glu	Trp	Asp	Pro	Leu	Asp
			725						730					735	
Ile	Ala	Phe	Glu	Thr	Trp	Glu	Ile	Ile	Phe	Arg	Asn	Met	Asn	Lys	Glu
			740					745					750		
Asp	Glu	Gly	Glu	Ile	Thr	Lys	Ser	Leu	Arg	Arg	Pro	Glu	Thr	Ser	Tyr
		755					760					765			
Arg	Gln	Thr	Gly	Leu	Ala	Pro	Gly	Gln	Glu	Tyr	Glu	Ile	Ser	Leu	His
770						775						780			
Ile	Val	Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Gly	Pro	Gly	Leu	Lys	Arg	Val	Thr	Thr
785					790					795					800
Thr	Arg	Leu	Asp	Ala	Pro	Ser	Gln	Ile	Glu	Val	Lys	Asp	Val	Thr	Asp
			805						810					815	
Thr	Thr	Ala	Leu	Ile	Thr	Trp	Phe	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Gly
		820						825				830			
Ile	Glu	Leu	Thr	Tyr	Gly	Ile	Lys	Asp	Val	Pro	Gly	Asp	Arg	Thr	Thr
		835					840					845			

Ile	Asp	Leu	Thr	Glu	Asp	Glu	Asn	Gln	Tyr	Ser	Ile	Gly	Asn	Leu	Lys	850	855	860
Pro	Asp	Thr	Glu	Tyr	Glu	Val	Ser	Leu	Ile	Ser	Arg	Arg	Gly	Asp	Met	865	870	875
Ser	Ser	Asn	Pro	Ala	Lys	Glu	Thr	Phe	Thr	Thr	Gly	Leu	Asp	Ala	Pro	885	890	895
Arg	Asn	Leu	Arg	Arg	Val	Ser	Gln	Thr	Asp	Asn	Ser	Ile	Thr	Leu	Glu	900	905	910
Trp	Arg	Asn	Gly	Lys	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Tyr	Arg	Ile	Lys	Tyr	Ala	915	920	925
Pro	Ile	Ser	Gly	Gly	Asp	His	Ala	Glu	Val	Asp	Val	Pro	Lys	Ser	Gln	930	935	940
Gln	Ala	Thr	Thr	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly	Thr	Glu	945	950	955
Tyr	Gly	Ile	Gly	Val	Ser	Ala	Val	Lys	Glu	Asp	Lys	Glu	Ser	Asn	Pro	965	970	975
Ala	Thr	Ile	Asn	Ala	Ala	Thr	Glu	Leu	Asp	Thr	Pro	Lys	Asp	Leu	Gln	980	985	990
Val	Ser	Glu	Thr	Ala	Glu	Thr	Ser	Leu	Thr	Leu	Leu	Trp	Lys	Thr	Pro	995	1000	1005
Leu	Ala	Lys	Phe	Asp	Arg	Tyr	Arg	Leu	Asn	Tyr	Ser	Leu	Pro	Thr	Gly	1010	1015	1020
Gln	Trp	Val	Gly	Val	Gln	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Thr	Ser	Tyr	Val	Leu	1025	1030	1035
Arg	Gly	Leu	Glu	Pro	Gly	Gln	Glu	Tyr	Asn	Val	Leu	Leu	Thr	Ala	Glu	1045	1050	1055
Lys	Gly	Arg	His	Lys	Ser	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Lys	Ala	Ser	Thr	Glu	1060	1065	1070
Gln	Ala	Pro	Glu	Leu	Glu	Asn	Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Val	Gly	Trp	Asp	1075	1080	1085
Gly	Leu	Arg	Leu	Asn	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	Gln	Ala	Tyr	Glu	His	Phe	1090	1095	1100
Ile	Ile	Gln	Val	Gln	Glu	Ala	Asn	Lys	Val	Glu	Ala	Ala	Arg	Asn	Leu	1105	1110	1115
Thr	Val	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Val	Asp	Ile	Pro	Gly	Leu	Lys	Ala	1125	1130	1135
Ala	Thr	Pro	Tyr	Thr	Val	Ser	Ile	Tyr	Gly	Val	Ile	Gln	Gly	Tyr	Arg	1140	1145	1150
Thr	Pro	Val	Leu	Ser	Ala	Glu	Ala	Ser	Thr	Gly	Glu	Thr	Pro	Asn	Leu	1155	1160	1165
Gly	Glu	Val	Val	Val	Ala	Glu	Val	Gly	Trp	Asp	Ala	Leu	Lys	Leu	Asn	1170	1175	1180
Trp	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ala	Tyr	Glu	Tyr	Phe	Phe	Ile	Gln	Val	Gln	1185	1190	1195
Glu	Ala	Asp	Thr	Val	Glu	Ala	Ala	Gln	Asn	Leu	Thr	Val	Pro	Gly	Gly	1205	1210	1215
Leu	Arg	Ser	Thr	Asp	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys	Ala	Ala	Thr	His	Tyr	Thr	1220	1225	1230
Ile	Thr	Ile	Arg	Gly	Val	Thr	Gln	Asp	Phe	Ser	Thr	Thr	Pro	Leu	Ser	1235	1240	1245

Val	Glu	Val	Leu	Thr	Glu	Glu	Val	Pro	Asp	Met	Gly	Asn	Leu	Thr	Val		
1250						1255					1260						
Thr	Glu	Val	Ser	Trp	Asp	Ala	Leu	Arg	Leu	Asn	Trp	Thr	Thr	Pro	Asp		
1265					1270					1275					1280		
Gly	Thr	Tyr	Asp	Gln	Phe	Thr	Ile	Gln	Val	Gln	Glu	Ala	Asp	Gln	Val		
			1285						1290					1295			
Glu	Glu	Ala	His	Asn	Leu	Thr	Val	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ser	Met	Glu		
		1300						1305					1310				
Ile	Pro	Gly	Leu	Arg	Ala	Gly	Thr	Pro	Tyr	Thr	Val	Thr	Leu	His	Gly		
	1315						1320					1325					
Glu	Val	Arg	Gly	His	Ser	Thr	Arg	Pro	Leu	Ala	Val	Glu	Val	Val	Thr		
1330						1335					1340						
Glu	Asp	Leu	Pro	Gln	Leu	Gly	Asp	Leu	Ala	Val	Ser	Glu	Val	Gly	Trp		
1345				1350					1355						1360		
Asp	Gly	Leu	Arg	Leu	Asn	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	Asn	Ala	Tyr	Glu	His		
			1365					1370						1375			
Phe	Val	Ile	Gln	Val	Gln	Glu	Val	Asn	Lys	Val	Glu	Ala	Ala	Gln	Asn		
	1380							1385				1390					
Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Val	Asp	Ile	Pro	Gly	Leu	Glu		
	1395						1400					1405					
Ala	Ala	Thr	Pro	Tyr	Arg	Val	Ser	Ile	Tyr	Gly	Val	Ile	Arg	Gly	Tyr		
1410						1415					1420						
Arg	Thr	Pro	Val	Leu	Ser	Ala	Glu	Ala	Ser	Thr	Ala	Lys	Glu	Pro	Glu		
1425				1430					1435						1440		
Ile	Gly	Asn	Leu	Asn	Val	Ser	Asp	Ile	Thr	Pro	Glu	Ser	Phe	Asn	Leu		
		1445						1450						1455			
Ser	Trp	Met	Ala	Thr	Asp	Gly	Ile	Phe	Glu	Thr	Phe	Thr	Ile	Glu	Ile		
	1460							1465					1470				
Ile	Asp	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Glu	Thr	Val	Glu	Tyr	Asn	Ile	Ser	Gly		
	1475						1480					1485					
Ala	Glu	Arg	Thr	Ala	His	Ile	Ser	Gly	Leu	Pro	Pro	Ser	Thr	Asp	Phe		
1490					1495					1500							
Ile	Val	Tyr	Leu	Ser	Gly	Leu	Ala	Pro	Ser	Ile	Arg	Thr	Lys	Thr	Ile		
1505				1510					1515						1520		
Ser	Ala	Thr	Ala	Thr	Thr	Glu	Ala	Leu	Pro	Leu	Leu	Glu	Asn	Leu	Thr		
		1525						1530						1535			
Ile	Ser	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Gly	Phe	Thr	Val	Ser	Trp	Met	Ala	Ser		
	1540						1545						1550				
Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Ser	Phe	Leu	Val	Thr	Val	Val	Asp	Ser	Gly	Lys		
	1555					1560					1565						
Leu	Leu	Asp	Pro	Gln	Glu	Phe	Thr	Leu	Ser	Gly	Thr	Gln	Arg	Lys	Leu		
1570					1575						1580						
Glu	Leu	Arg	Gly	Leu	Ile	Thr	Gly	Ile	Gly	Tyr	Glu	Val	Met	Val	Ser		
1585				1590					1595						1600		
Gly	Phe	Thr	Gln	Gly	His	Gln	Thr	Lys	Pro	Leu	Arg	Ala	Glu	Ile	Val		
		1605						1610					1615				
Thr	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Val	Asp	Asn	Leu	Leu	Val	Ser	Asp	Ala	Thr		
	1620						1625					1630					
Pro	Asp	Gly	Phe	Arg	Leu	Ser	Trp	Thr	Ala	Asp	Glu	Gly	Val	Phe	Asp		
	1635					1640						1645					



Asn	Phe	Val	Leu	Lys	Ile	Arg	Asp	Thr	Lys	Lys	Gln	Ser	Glu	Pro	Leu		
1650						1655					1660						
Glu	Ile	Thr	Leu	Leu	Ala	Pro	Glu	Arg	Thr	Arg	Asp	Leu	Thr	Gly	Leu		
1665					1670					1675					1680		
Arg	Glu	Ala	Thr	Glu	Tyr	Glu	Ile	Glu	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ser	Lys	Gly		
			1685					1690						1695			
Arg	Arg	Ser	Gln	Thr	Val	Ser	Ala	Ile	Ala	Thr	Thr	Ala	Met	Gly	Ser		
		1700						1705					1710				
Pro	Lys	Glu	Val	Ile	Phe	Ser	Asp	Ile	Thr	Glu	Asn	Ser	Ala	Thr	Val		
	1715					1720					1725						
Ser	Trp	Arg	Ala	Pro	Thr	Ala	Gln	Val	Glu	Ser	Phe	Arg	Ile	Thr	Tyr		
1730					1735					1740							
Val	Pro	Ile	Thr	Gly	Gly	Thr	Pro	Ser	Met	Val	Thr	Val	Asp	Gly	Thr		
1745				1750					1755					1760			
Lys	Thr	Gln	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Leu	Ile	Pro	Gly	Val	Glu	Tyr	Leu		
		1765					1770						1775				
Val	Ser	Ile	Ile	Ala	Met	Lys	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Glu	Pro	Val	Ser		
	1780						1785					1790					
Gly	Ser	Phe	Thr	Thr	Ala	Leu	Asp	Gly	Pro	Ser	Gly	Leu	Val	Thr	Ala		
	1795				1800						1805						
Asn	Ile	Thr	Asp	Ser	Glu	Ala	Leu	Ala	Arg	Trp	Gln	Pro	Ala	Ile	Ala		
1810				1815					1820								
Thr	Val	Asp	Ser	Tyr	Val	Ile	Ser	Tyr	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Pro	Glu		
1825			1830						1835					1840			
Ile	Thr	Arg	Thr	Val	Ser	Gly	Asn	Thr	Val	Glu	Tyr	Ala	Leu	Thr	Asp		
		1845					1850						1855				
Leu	Glu	Pro	Ala	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Arg	Ile	Phe	Ala	Glu	Lys	Gly		
	1860						1865				1870						
Pro	Gln	Lys	Ser	Ser	Thr	Ile	Thr	Ala	Lys	Phe	Thr	Thr	Asp	Leu	Asp		
	1875				1880					1885							
Ser	Pro	Arg	Asp	Leu	Thr	Ala	Thr	Glu	Val	Gln	Ser	Glu	Thr	Ala	Leu		
1890				1895						1900							
Leu	Thr	Trp	Arg	Pro	Pro	Arg	Ala	Ser	Val	Thr	Gly	Tyr	Leu	Leu	Val		
1905				1910					1915					1920			
Tyr	Glu	Ser	Val	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Glu	Val	Ile	Val	Gly	Pro	Asp		
		1925					1930						1935				
Thr	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Ala	Asp	Leu	Ser	Pro	Ser	Thr	His	Tyr	Thr		
	1940						1945					1950					
Ala	Lys	Ile	Gln	Ala	Leu	Asn	Gly	Pro	Leu	Arg	Ser	Asn	Met	Ile	Gln		
	1955					1960					1965						
Thr	Ile	Phe	Thr	Thr	Ile	Gly	Leu	Leu	Tyr	Pro	Phe	Pro	Lys	Asp	Cys		
1970					1975				1980								
Ser	Gln	Ala	Met	Leu	Asn	Gly	Asp	Thr	Thr	Ser	Gly	Leu	Tyr	Thr	Ile		
1985				1990					1995					2000			
Tyr	Leu	Asn	Gly	Asp	Lys	Ala	Gln	Ala	Leu	Glu	Val	Phe	Cys	Asp	Met		
		2005					2010					2015					
Thr	Ser	Asp	Gly	Gly	Gly	Trp	Ile	Val	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Asn	Gly		
	2020						2025				2030						
Arg	Glu	Asn	Phe	Tyr	Gln	Asn	Trp	Lys	Ala	Tyr	Ala	Ala	Gly	Phe	Gly		
2035						2040					2045						

Asp	Arg	Arg	Glu	Glu	Phe	Trp	Leu	Gly	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Lys	Ile
2050						2055				2060					
Thr	Ala	Gln	Gly	Gln	Tyr	Glu	Leu	Arg	Val	Asp	Leu	Arg	Asp	His	Gly
2065					2070					2075					2080
Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Val	Tyr	Asp	Lys	Phe	Ser	Val	Gly	Asp	Ala	Lys
			2085						2090						2095
Thr	Arg	Tyr	Lys	Leu	Lys	Val	Glu	Gly	Tyr	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly	Asp
			2100					2105					2110		
Ser	Met	Ala	Tyr	His	Asn	Gly	Arg	Ser	Phe	Ser	Thr	Phe	Asp	Lys	Asp
		2115				2120						2125			
Thr	Asp	Ser	Ala	Ile	Thr	Asn	Cys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Lys	Gly	Ala	Phe
	2130					2135				2140					
Trp	Tyr	Arg	Asn	Cys	His	Arg	Val	Asn	Leu	Met	Gly	Arg	Tyr	Gly	Asp
2145				2150					2155						2160
Asn	Asn	His	Ser	Gln	Gly	Val	Asn	Trp	Phe	His	Trp	Lys	Gly	His	Glu
			2165					2170					2175		
His	Ser	Ile	Gln	Phe	Ala	Glu	Met	Lys	Leu	Arg	Pro	Ser	Asn	Phe	Arg
		2180					2185					2190			
Asn	Leu	Glu	Gly	Arg	Arg	Lys	Arg	Ala							
	2195						2200								

<210> 57

<211> 1134

<212> DNA

<213> Human

<400> 57

atggcaactg	ccctcccgcc	gcgtctccag	ccgggtgcggg	ggaacgagac	cctgcggggag	60
cattaccagt	acgtggggaa	gttggcgggc	aggctgaagg	aggcctccga	gggcagcacg	120
ctcaccaccg	tgtctcttct	ggtcattctg	agcttcattg	tcttggagaa	cctgatgggt	180
ttgattgcca	tctggaaaaa	caataaattt	cacaaccgca	tgtacttttt	cattggcaac	240
ctggctctct	gcgacctgct	ggccgggcac	gcttacaagg	tcaacattct	gatgtctggc	300
aagaagacgt	tcagcctgtc	tcccacggtc	tggttcctca	gggagggcag	tatgttctgt	360
gcccttgggg	cgtccacctg	cagcttactg	gccatcgcca	tcgagcggca	cttgacaatg	420
atcaaaaatga	ggccttacga	cgccaacaag	aggcaccgcg	tcttcctcct	gatcgggatg	480
tgtctggctca	ttgccttcac	gctgggcggc	ctgcccattc	tgggctggaa	ctgcctgcac	540
aatctccctg	actgctctac	catectgccc	ctctactcca	agaagtacat	tgccttctgc	600
atcagcatct	tcacggccat	cctgggtgac	atcgtgatcc	tctacgcacg	catctacttc	660
ctgggtgaagt	ccagcagccg	taagggtggc	aaccacaaca	actcggagcg	gtccatggca	720
ctgctgcgga	ccgtgggtgat	tgtgggtgag	gtgttcattg	cctgctgggt	cccactcttc	780
atcctcttcc	tcattgatgt	ggcctgcagg	gtgcaggcgt	gccccatcct	cttcaaggct	840
cagtgggttca	tcgtgtttgg	tgtgctcaac	tccgccatga	acccggtcac	ctacacgctg	900
gccagcaagg	agatgcggcg	ggccttcttc	cgtctgggtc	gcaactgcct	ggtcaggggga	960
cgggggggccc	gcgcctcacc	catccagcct	gcgctcgacc	caagcagaag	taaatcaagc	1020
agcagcaaca	atagcagcca	ctctccgaag	gtcaagggaag	acctgccccca	cacagccccc	1080
tcatcctgca	tcatggacaa	gaacgcagca	cttcagaatg	ggatcttctg	caac	1134

<210> 58

<211> 378

<212> PRT

<213> Human

<400> 58

Met	Ala	Thr	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg	Leu	Gln	Pro	Val	Arg	Gly	Asn	Glu	
				5					10					15		
Thr	Leu	Arg	Glu	His	Tyr	Gln	Tyr	Val	Gly	Lys	Leu	Ala	Gly	Arg	Leu	
			20					25					30			
Lys	Glu	Ala	Ser	Glu	Gly	Ser	Thr	Leu	Thr	Thr	Val	Leu	Phe	Leu	Val	
		35					40					45				
Ile	Cys	Ser	Phe	Ile	Val	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Val	Leu	Ile	Ala	Ile	
	50					55				60						
Trp	Lys	Asn	Asn	Lys	Phe	His	Asn	Arg	Met	Tyr	Phe	Phe	Ile	Gly	Asn	
	65				70				75						80	
Leu	Ala	Leu	Cys	Asp	Leu	Leu	Ala	Gly	Ile	Ala	Tyr	Lys	Val	Asn	Ile	
			85					90						95		
Leu	Met	Ser	Gly	Lys	Lys	Thr	Phe	Ser	Leu	Ser	Pro	Thr	Val	Trp	Phe	
			100					105					110			
Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Met	Phe	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Thr	Cys	Ser	
		115					120					125				
Leu	Leu	Ala	Ile	Ala	Ile	Glu	Arg	His	Leu	Thr	Met	Ile	Lys	Met	Arg	
	130					135					140					
Pro	Tyr	Asp	Ala	Asn	Lys	Arg	His	Arg	Val	Phe	Leu	Leu	Ile	Gly	Met	
	145				150					155					160	
Cys	Trp	Leu	Ile	Ala	Phe	Thr	Leu	Gly	Ala	Leu	Pro	Ile	Leu	Gly	Trp	
			165					170						175		
Asn	Cys	Leu	His	Asn	Leu	Pro	Asp	Cys	Ser	Thr	Ile	Leu	Pro	Leu	Tyr	
			180					185					190			
Ser	Lys	Lys	Tyr	Ile	Ala	Phe	Cys	Ile	Ser	Ile	Phe	Thr	Ala	Ile	Leu	
	195						200					205				
Val	Thr	Ile	Val	Ile	Leu	Tyr	Ala	Arg	Ile	Tyr	Phe	Leu	Val	Lys	Ser	
	210					215					220					
Ser	Ser	Arg	Lys	Val	Ala	Asn	His	Asn	Asn	Ser	Glu	Arg	Ser	Met	Ala	
	225				230					235					240	
Leu	Leu	Arg	Thr	Val	Val	Ile	Val	Val	Ser	Val	Phe	Ile	Ala	Cys	Trp	
			245						250					255		
Ser	Pro	Leu	Phe	Ile	Leu	Phe	Leu	Ile	Asp	Val	Ala	Cys	Arg	Val	Gln	
			260					265					270			
Ala	Cys	Pro	Ile	Leu	Phe	Lys	Ala	Gln	Trp	Phe	Ile	Val	Leu	Ala	Val	
		275					280					285				
Leu	Asn	Ser	Ala	Met	Asn	Pro	Val	Ile	Tyr	Thr	Leu	Ala	Ser	Lys	Glu	
	290					295					300					
Met	Arg	Arg	Ala	Phe	Phe	Arg	Leu	Val	Cys	Asn	Cys	Leu	Val	Arg	Gly	
	305				310					315					320	
Arg	Gly	Ala	Arg	Ala	Ser	Pro	Ile	Gln	Pro	Ala	Leu	Asp	Pro	Ser	Arg	
			325					330						335		
Ser	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Asn	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Pro	Lys	Val	Lys	
			340					345					350			
Glu	Asp	Leu	Pro	His	Thr	Ala	Pro	Ser	Ser	Cys	Ile	Met	Asp	Lys	Asn	
		355					360					365				
Ala	Ala	Leu	Gln	Asn	Gly	Ile	Phe	Cys	Asn							

<210> 59  
 <211> 1152  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 59  
 atggcagccc agaatggaaa caccagtttc acacccaact ttaatccacc ccaagaccat 60  
 gcctcctccc tctcctttta cttcagttat ggtgattatg acctccctat ggatgaggat 120  
 gaggacatga ccaagaccgg gaccttcttc gcagccaaga tcgtcattgg cattgcactg 180  
 gcaggcatca tgctggtctg cggcctcggt aactttgtct ttatcgctgc cctcaccgcg 240  
 tataagaagt tgcgcaacct caccaatctg ctcatgtcca acctggccat ctccgacttc 300  
 ctggtggcca tcactgtctg ccccttcgag atggactact acgtggtacg gcagctctcc 360  
 tgggagcatg gccacgtgct ctgtgcctcc gtcaactacc tgcgcaccgt ctccctctac 420  
 gtctccacca atgcccttgc ggccattgcc attgacagat atctcgccat cgttcacccc 480  
 ttgaaaccac ggatgaatta tcaaacggcc tccttctctga tcgccttggg ctggatgggtg 540  
 tccattctca ttgccatccc atcggccttac ttgtcaacag aaacggtcct ctttattgtc 600  
 aagagccagg agaagatctt ctgtggccag atctggcctg tggatcagca gctctactac 660  
 aagtcctact tcctcttcat ctttgggtgtc gagttcgtgg gccctgtggg caccatgacc 720  
 ctgtgctatg ccaggatctc ccgggagctc tggttcaagg cagtccttgg gttccagacg 780  
 gagcagattc gcaagcggct gcgctgccgc aggaagacgg tcctgggtgct catgtgcatt 840  
 ctcacggcct atgtgtctgt ctgggcaccc ttctacgggt tcaccatcgt tcgtgacttc 900  
 ttccccactg tgttcgtgaa ggaaaagcac tacctcactg ctttctacgt ggtcagatgc 960  
 atcgccatga gcaacagcat gatcaacacc gtgtgcttcg tgacgggtcaa gaacaacacc 1020  
 atgaagtact tcaagaagat gatgctgctg cactggcgtc cctcccagcg ggggagcaag 1080  
 tccagtgtctg accttgacct cagaaccaac ggggtgccca ccacagaaga ggtggactgt 1140  
 atcaggctga ag 1152

<210> 60  
 <211> 384  
 <212> PRT  
 <213> Human

<400> 60  
 Met Ala Ala Gln Asn Gly Asn Thr Ser Phe Thr Pro Asn Phe Asn Pro  
                   5                  10                  15  
 Pro Gln Asp His Ala Ser Ser Leu Ser Phe Asn Phe Ser Tyr Gly Asp  
                   20                  25                  30  
 Tyr Asp Leu Pro Met Asp Glu Asp Glu Asp Met Thr Lys Thr Arg Thr  
                   35                  40                  45  
 Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val Ile Gly Ile Ala Leu Ala Gly Ile Met  
                   50                  55                  60  
 Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn Phe Val Phe Ile Ala Ala Leu Thr Arg  
                   65                  70                  75                  80  
 Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala  
                   85                  90                  95  
 Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala Ile Ile Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp  
                   100                  105                  110  
 Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys



aaggagataa	cctacatcaa	ccgagatacc	aaaatcatcc	tggagacca	gagcaagacc	660
atttacaaagc	tgaacggtgt	gtccgaaagg	gacctgaaga	aatcgggtgct	gtggctcaaa	720
gacagcttgc	agtgcacctg	tgaggagatg	aacgacatca	acgcgcccta	tctggtcatg	780
ggacagaaac	aggggtgggga	gctggtgatac	acctcgggtga	agcgggtggca	gaaggggcag	840
agagagttca	agcgcattctc	ccgcaggcatac	cgcgaagctgc	agtgcc		885

 $\langle 400 \rangle$  62

<210> 63  
<211> 1011  
<212> DNA  
<213> Human

<400> 63  
atggaccaaa atgaacacag tcaactgggga ccacatgcaa agggccaatg tgccagcaga 60  
tctgagctga gaatcattcct ggtggggcaaa acaggaactg gcaaaaagtgc tgcagggaac 120  
agcatcctca ggaagcaagc atttgaatcg aagctgggtt cccagacctt gactaagact 180  
tgcagcaaaa gtcagggaag ctggggaaaat agagagattg tcattattga cacaccagat 240  
atgtttttctt ggaaggacca ctgtgaagct ctgtacaaag aggtgcagag gtgctacttg 300  
ctgtctgcac caggacccca tgtgctgctc ctgggtgactc agctgggccg ctataacctca 360  
caggaccagc aggctgcaca gagggtgaag gagatctttg gagaggatgc catgggacac 420  
acaattgtcc tctttacca caaggaagac ctcaatgggtg gctccctgat ggattacatg 480  
cacgactcag ataacaaagc cctaagcaag ctggtggcag catgtggtgg gcgaatctgt 540  
gccitttaata accgtgctga agggagcaat caggatgacc aagtgaagga actaatggac 600  
tgtattgagg atctgtttgat ggagaaaaat ggtgatcact ataccaatgg gttgtacagc 660  
ctaatacaga ggtctaaatg tggacctgtg ggatcagatg aaagagtaaa ggaattcaaa 720  
cagagcctta taaagtacat ggaaactcaa agaagttaca cagccttggc tgaagcaaac 780  
tgcctaaaag gagccttaat caaaacacaa ctgtgtgttt tatittgtat tcagttgttt 840  
ctcagattga taattctgtg gctttgcata ctgcacagca tgtgcaattt gttttgttgc 900  
ttactcttta gtatgtgcaa ttattcttgc agtttgctgt ttattatacc caaaaagtta 960  
atgatatttt tgagaacagt tattagacta gaacgcaaga ctctagggtt a 1011

<210> 64  
<211> 337  
<212> PRT  
<213> Human

<400> 64  
Met Asp Gln Asn Glu His Ser His Trp Gly Pro His Ala Lys Gly Gln  
5 10 15  
Cys Ala Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ile Ile Leu Val Gly Lys Thr Gly  
20 25 30  
Thr Gly Lys Ser Ala Ala Gly Asn Ser Ile Leu Arg Lys Gln Ala Phe  
35 40 45  
Glu Ser Lys Leu Gly Ser Gln Thr Leu Thr Lys Thr Cys Ser Lys Ser  
50 55 60  
Gln Gly Ser Trp Gly Asn Arg Glu Ile Val Ile Ile Asp Thr Pro Asp  
65 70 75 80  
Met Phe Ser Trp Lys Asp His Cys Glu Ala Leu Tyr Lys Glu Val Gln  
85 90 95  
Arg Cys Tyr Leu Leu Ser Ala Pro Gly Pro His Val Leu Leu Leu Val  
100 105 110  
Thr Gln Leu Gly Arg Tyr Thr Ser Gln Asp Gln Gln Ala Ala Gln Arg  
115 120 125  
Val Lys Glu Ile Phe Gly Glu Asp Ala Met Gly His Thr Ile Val Leu  
130 135 140  
Phe Thr His Lys Glu Asp Leu Asn Gly Gly Ser Leu Met Asp Tyr Met

145					150					155					160
His	Asp	Ser	Asp	Asn	Lys	Ala	Leu	Ser	Lys	Leu	Val	Ala	Ala	Cys	Gly
				165					170					175	
Gly	Arg	Ile	Cys	Ala	Phe	Asn	Asn	Arg	Ala	Glu	Gly	Ser	Asn	Gln	Asp
			180					185					190		
Asp	Gln	Val	Lys	Glu	Leu	Met	Asp	Cys	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Met	Glu
		195					200				205				
Lys	Asn	Gly	Asp	His	Tyr	Thr	Asn	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ile	Gln	Arg
	210					215					220				
Ser	Lys	Cys	Gly	Pro	Val	Gly	Ser	Asp	Glu	Arg	Val	Lys	Glu	Phe	Lys
225					230				235						240
Gln	Ser	Leu	Ile	Lys	Tyr	Met	Glu	Thr	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr	Ala	Leu
			245					250						255	
Ala	Glu	Ala	Asn	Cys	Leu	Lys	Gly	Ala	Leu	Ile	Lys	Thr	Gln	Leu	Cys
			260					265					270		
Val	Leu	Phe	Cys	Ile	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Leu	Ile	Ile	Leu	Trp	Leu
	275					280					285				
Cys	Ile	Leu	His	Ser	Met	Cys	Asn	Leu	Phe	Cys	Cys	Leu	Leu	Phe	Ser
	290					295				300					
Met	Cys	Asn	Leu	Phe	Cys	Ser	Leu	Leu	Phe	Ile	Ile	Pro	Lys	Lys	Leu
305					310				315						320
Met	Ile	Phe	Leu	Arg	Thr	Val	Ile	Arg	Leu	Glu	Arg	Lys	Thr	Pro	Arg
			325					330						335	
Leu															

<210> 65  
 <211> 1173  
 <212> DNA  
 <213> Human

<400> 65

atgttcccca	atggcaccgc	ctcctctcct	tcctcctctc	ctagccccag	cccgggcagc	60
tgcggcgaa	gcggcggcag	cagggggccc	ggggccggcg	ctgcggacgg	catggaggag	120
ccaggggcga	atgcgtccca	gaacggggacc	ttgagcgagg	gccagggcag	cgccatcctg	180
atctctttca	tctactccgt	ggtgtgcctg	gtggggctgt	gtgggaactc	tatggtcata	240
tacgtgatcc	tgcgctatgc	caagatgaag	acggccacca	acatctacat	cctaaatctg	300
gccattgctg	atgagctgct	catgctcagc	gtgcccttcc	tagtcacctc	cacgttggtg	360
cgcacttggc	ccttcgggtgc	gctgctctgc	cgcctcgtgc	tcagcgtgga	cgcgggtcaac	420
atgttcacca	gcatactactg	tctgactgtg	ctcagcgtgg	accgctacgt	ggccgtgggtg	480
catcccatca	aggcggccccg	ctaccgccgg	cccaccgtgg	ccaaggtagt	aaacctgggc	540
gtgtgggtgc	tatcgctgct	cgtcatacctg	cccatacgtgg	tcttctctcg	caccgcggcc	600
aacagcgacg	gcacgggtggc	ttgcaacatg	ctcatgccag	agcccgcctca	acgctggctg	660
gtgggcttcg	tgttgtacac	atttctcatg	ggcttccctgc	tgcccgtggg	ggctatctgc	720
ctgtgctacg	tgctcatcat	tgctaagatg	cgcatagggtg	ccctcaaggc	cggctggcag	780
cagcgcaagc	gctcggagcg	caagatcacc	ttaatgggtga	tgatgggtgg	gatgggtgtt	840
gtcatctgct	ggatgccttt	ctacgtgggtg	cagctgggtca	acgtgtttgc	tgagcaggac	900
gacgccacgg	tgagtcagct	gtcgggtcatc	ctcggctatg	ccaacagctg	cggccaacccc	960
atcctctatg	gctttctctc	agacaacttc	aagcgctctt	tccaacgcata	cctatgcctc	1020
agctggatgg	acaacgccgc	ggaggagccg	gttgactatt	acgccaccgc	gctcaagagc	1080
cgtgcctaca	gtgtggaaga	cttccaacct	gagaacctgg	agtcgggcgg	cgtcttccgt	1140



1173

<211> 391

&lt;212&gt; PRT

< 2 1 3 > Human

 $\langle 400 \rangle \quad 66$ 

Met	Phe	Pro	Asn	Gly	Thr	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro
				5					10					15	
Ser	Pro	Gly	Ser	Cys	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Pro	Gly	Ala
			20					25					30		
Gly	Ala	Ala	Asp	Gly	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Asn	Ala	Ser	Gln	Asn
		35					40					45			
Gly	Thr	Leu	Ser	Glu	Gly	Gln	Gly	Ser	Ala	Ile	Leu	Ile	Ser	Phe	Ile
	50					55				60					
Tyr	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Val	Gly	Leu	Cys	Gly	Asn	Ser	Met	Val	Ile
65				70					75					80	
Tyr	Val	Ile	Leu	Arg	Tyr	Ala	Lys	Met	Lys	Thr	Ala	Thr	Asn	Ile	Tyr
			85					90						95	
Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Glu	Leu	Leu	Met	Leu	Ser	Val	Pro
		100						105				110			
Phe	Leu	Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Leu	Arg	His	Trp	Pro	Phe	Gly	Ala	Leu
		115					120				125				
Leu	Cys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Asp	Ala	Val	Asn	Met	Phe	Thr	Ser
	130					135				140					
Ile	Tyr	Cys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Val	Ala	Val	Val
145				150					155					160	
His	Pro	Ile	Lys	Ala	Ala	Arg	Tyr	Arg	Arg	Pro	Thr	Val	Ala	Lys	Val
			165					170						175	
Val	Asn	Leu	Gly	Val	Trp	Val	Leu	Ser	Leu	Leu	Val	Ile	Leu	Pro	Ile
		180					185				190				
Val	Val	Phe	Ser	Arg	Thr	Ala	Ala	Asn	Ser	Asp	Gly	Thr	Val	Ala	Cys
		195				200					205				
Asn	Met	Leu	Met	Pro	Glu	Pro	Ala	Gln	Arg	Trp	Leu	Val	Gly	Phe	Val
	210				215					220					
Leu	Tyr	Thr	Phe	Leu	Met	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Val	Gly	Ala	Ile	Cys
225				230						235				240	
Leu	Cys	Tyr	Val	Leu	Ile	Ile	Ala	Lys	Met	Arg	Met	Val	Ala	Leu	Lys
			245					250					255		
Ala	Gly	Trp	Gln	Gln	Arg	Lys	Arg	Ser	Glu	Arg	Lys	Ile	Thr	Leu	Met
			260				265					270			
Val	Met	Met	Val	Val	Met	Val	Phe	Val	Ile	Cys	Trp	Met	Pro	Phe	Tyr
		275				280				285					
Val	Val	Gln	Leu	Val	Asn	Val	Phe	Ala	Glu	Gln	Asp	Asp	Ala	Thr	Val
	290				295					300					
Ser	Gln	Leu	Ser	Val	Ile	Leu	Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Ala	Asn	Pro
305				310						315				320	
Ile	Leu	Tyr	Gly	Phe	Leu	Ser	Asp	Asn	Phe	Lys	Arg	Ser	Phe	Gln	Arg
			325					330						335	

Ile	Leu	Cys	Leu	Ser	Trp	Met	Asp	Asn	Ala	Ala	Glu	Glu	Pro	Val	Asp
			340					345					350		
Tyr	Tyr	Ala	Thr	Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Ala	Tyr	Ser	Val	Glu	Asp	Phe
		355					360					365			
Gln	Pro	Glu	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Val	Phe	Arg	Asn	Gly	Thr	Cys
	370					375					380				
Thr	Ser	Arg	Ile	Thr	Thr	Leu									
385					390										

<210> 67  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

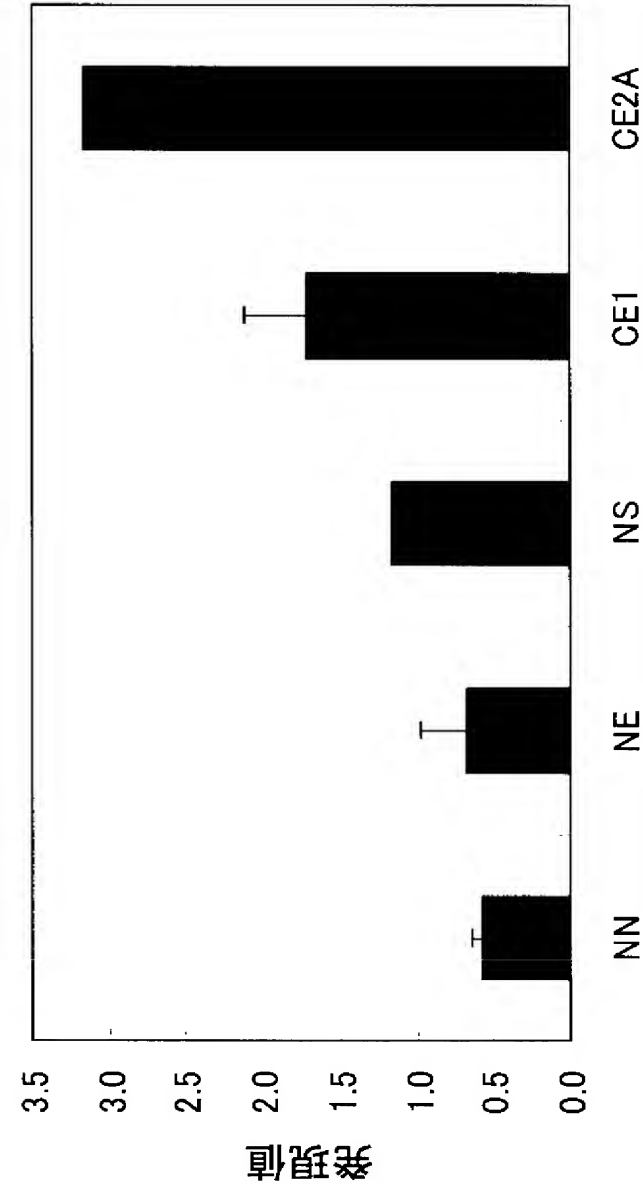
<220>  
 <223> Primer

<400> 67		
tcccttggtccactcacagact	22	22

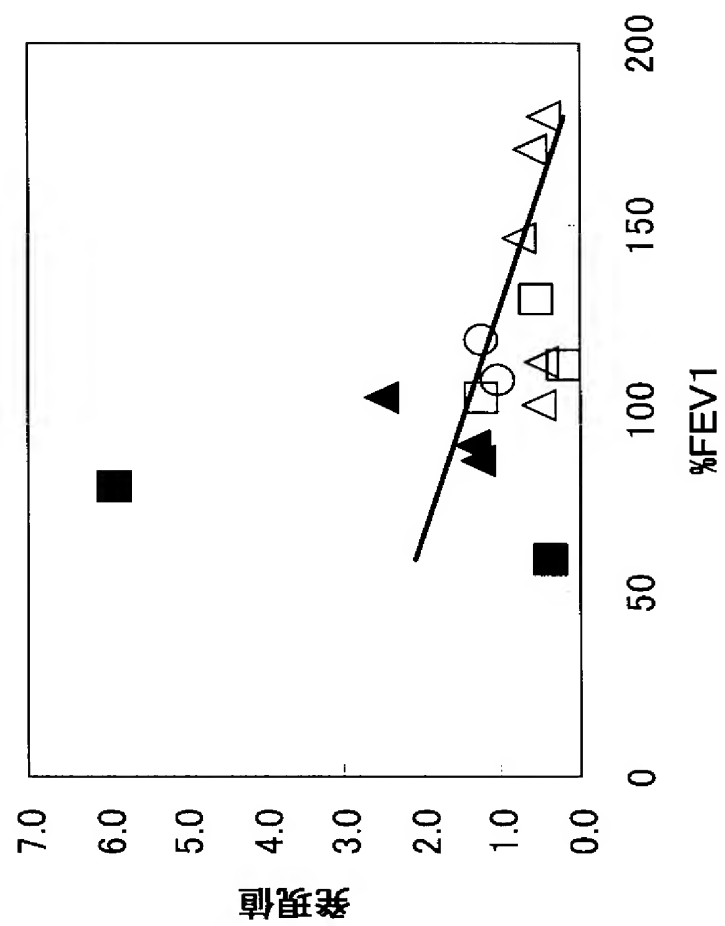
<210> 68  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Primer

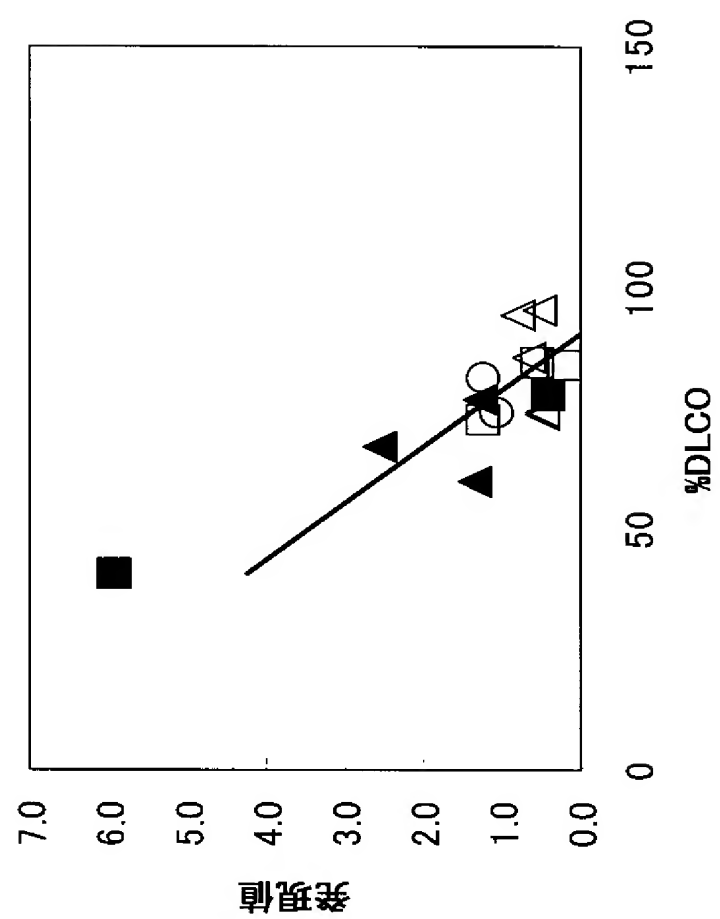
<400> 68		
tgtgtaaagtacggagcgaaagttg	24	24



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 呼吸器疾患の予防・治療剤、スクリーニングなどの提供。

【解決手段】 配列番号：２等で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を有するタンパク質の活性を阻害する化合物またはその塩、該タンパク質の遺伝子の発現を阻害する化合物、該タンパク質またはその部分ペプチドをコードするDNAの塩基配列に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列またはその一部を含有するアンチセンスヌクレオチド、該タンパク質またはその部分ペプチドに対する抗体などは、呼吸器疾患などの予防・治療剤として使用することができる。

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 0 0 2 9 3 4

19920122

住所変更

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

武田薬品工業株式会社